

Die Embolisation des kongenitalen extrahepatischen portosystemischen Shunts beim Hund mit multiplen Coils

Stefanie Scheid



INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Dr. med. vet.**
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2012

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2012

© 2012 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere
(Innere Medizin und Chirurgie)
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. M. Schneider

Die Embolisation des kongenitalen extrahepatischen portosystemischen Shunts beim Hund mit multiplen Coils

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Stefanie Scheid

Tierärztin aus Kusel

Gießen 2012

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

Gutachter/in Prof. Dr. M. Schneider
Prof. Dr. M. Reinacher

Tag der Disputation: 11.06.2012

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Stefanie Scheid

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Aufgabenstellung	2
2	LITERATURÜBERSICHT	3
2.1	Einteilung der Shuntformen	3
2.2	Therapie	4
2.2.1	Konservative Therapie.....	4
2.2.2	Verschluss des Shunts	8
2.2.3	Gerinnungshemmende Therapie	24
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....	25
3.1	Material und Methoden	25
3.1.1	Patientenauswahl	25
3.1.2	Voruntersuchungen	26
3.1.3	Medikamentelle Stabilisierung der Patienten.....	28
3.1.4	Kathetereingriff	29
3.1.5	Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten	37
3.1.6	Long time Follow-Up.....	42
3.1.7	Begriffsbestimmungen.....	42
3.1.8	Statistik.....	42
3.2	Ergebnisse.....	44
3.2.1	Patienten	44
3.2.2	Voruntersuchung	45
3.2.3	Katheterintervention	50
3.2.4	Kontrollen nach erster Coil Embolisation.....	70
3.2.5	Weitere Eingriffe.....	74
3.2.6	Nachuntersuchung	76
4	DISKUSSION	78
4.1	Patientenauswahl	78
4.2	Voruntersuchungen	79
4.2.1	Klinische Symptome	79
4.2.2	Hämatologische Untersuchung	80

Inhaltsverzeichnis

4.2.3	Blutchemische Untersuchung	81
4.2.4	Sonographische Untersuchung	82
4.3	Medikamentelle Stabilisierung	83
4.4	Interventionelle Therapie	83
4.4.1	Narkose, intra- und postoperative Überwachung	83
4.4.2	Angiographie	84
4.4.3	Pfortaderentwicklung	86
4.4.4	Coil-Implantation.....	89
4.4.5	Gerinnungshemmende Therapie	92
4.5	Komplikationen	95
4.5.1	Intraoperative Komplikationen	95
4.5.2	Perioperative Komplikationen.....	97
4.6	Erfolg der Therapie nach einem Eingriff	103
4.6.1	Akut-Erfolgsrate.....	103
4.6.2	Funktioneller Verschluss und Kompletverschluss	104
4.7	Zweiteingriff	106
4.8	Langzeitkontrollen.....	107
4.9	Abschließende Bewertung der Studie.....	108
5	ZUSAMMENFASSUNG	109
6	SUMMARY	113
7	LITERATURVERZEICHNIS	116

Abkürzungsverzeichnis

Im Rahmen der Arbeit verwendete Abkürzungen

μmol	Mikromol
Abb.	Abbildung
ACT	activated clotting time
Alb	Albumin
ATIII	Antithrombin III
ATT	Ammoniak-Toleranztest
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	Compact Disc
cm H ₂ O	Zentimeter Wassersäule
DTI	Dauertropfinfusion
F	French
G	Gauge
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
ggr.	geringgradig
GP	Gesamtprotein
GS	Gallensäuren
GS-0	Gallensäuren basal
GS-30	Gallensäuren 30 Min
Hb	Hämoglobin
hgr.	hochgradig
HN	Harnstoff
HTK	Hämatokrit
i.d.R.	in der Regel
I.E.	internationale Einheit
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
l	Liter
Leuk	Leukozyten
MCV	mean corpuscular volume = mittleres Erythrozytenvolumen

Abkürzungsverzeichnis

MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration = mittlere Hämoglobinkonzentration
mg	Milligramm
mgr.	mittelgradig
MHz	MegaHertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
n	Patientenzahl
NH ₃ -0	Ammoniak basal
NH ₃ -30	Ammoniak 30 Min
Nr.	Nummer
p.o.	per os
PA	Pfortader
PLT	Thrombozyten (Platelets)
PSS	Portosystemischer Shunt
RBC	Erythrozytenzahl (red blood cells)
s.	siehe
SD	standard deviation
sec	Sekunden
V.	Vene
v.a.	vor allem
VCCa	Vena cava caudalis
VCCr	Vena cava cranialis
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Bei einem kongenitalen extrahepatischen portosystemischen Shunt handelt es sich um eine Gefäßmissbildung, durch welche das Pfortadergefäßsystem bereits vor Lebereintritt durch ein zusätzliches Gefäß in Verbindung mit einer systemischen Vene steht¹⁵⁵. Über diese Kurzschlussverbindung (= Shunt) wird das Blut aus dem Intestinalbereich zu einem großen Teil an der Leber vorbei geleitet und über die Vena cava caudalis oder eine andere Vene direkt dem großen Kreislauf zugeführt. Die Leber kann somit zum einen ihre Stoffwechselfunktionen nicht in ausreichendem Maß erfüllen und wird zum anderen selbst nicht ausreichend durchblutet. Infolge des Funktionsausfalles der Leber kommt es zu verschiedensten klinischen Symptomen, die vor allem das zentrale Nervensystem, aber auch Harnapparat und Gastrointestinaltrakt betreffen können⁴⁵. Die unzureichende Leberdurchblutung führt letztendlich zu einer Leberatrophie¹⁸⁴.

Das Ziel einer Therapie liegt in der Herstellung einer portalen Leberdurchblutung, so dass die Leber selbst ausreichend mit Blut versorgt wird und ihre Metabolisierungs- und Ausscheidungsfunktionen erfüllen kann.

Die Gefahr beim Verschluss des Shunts liegt in der Entstehung eines portalen Hochdruckes, da die intrahepatischen Pfortadergefäße unterentwickelt sind. Deshalb kann beim überwiegenden Teil der Patienten nur ein schrittweiser Verschluss erfolgen. Dazu wurden verschiedene Verschlussmethoden entwickelt. Standardtherapie ist die chirurgische Ligatur des Shuntgefäßes mit Seide^{20,128,169}, wobei der allmähliche Verschluss z.T. durch entzündlichen Prozess an der Ligationstelle bzw. durch mehrere Operationen erzielt wird. Alternativ dazu ist ein progredienter Shuntverschluss durch eine quellende Substanz (Ameroidkonstriktor^{72,135,207}) oder durch Induktion von Entzündungsgewebe (Cellophane Banding^{35,48,67,84,230}) beschrieben. Der kathetergestützte intravasale Verschluss durch Einbringung von Drahtspiralen (Coils) in mehreren Sitzungen ist erst in Einzelfällen mit sehr variablen Ergebnissen beschrieben^{2,55,115,116,154,213,231}.

1.1 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden prospektiven Arbeit ist es, ein neues Katheterverfahren bestehend aus der Embolisation mehrerer Coils und anschließender gerinnungshemmender Medikation zur Therapie des kongenitalen extrahepatischen portosystemischen Shunts beim Hund auf seine Durchführbarkeit und den Erfolg zu überprüfen. Die Hypothese ist, dass durch die geeignete Coilauswahl und konsekutive Implantation mehrerer Coils ein Langzeitverschluss des Shuntgefäßes erzielt werden kann und die Heparintherapie eine rasche Thrombose und Entstehung einer portalen Hypertension verhindert.

2 Literaturübersicht

2.1 Einteilung der Shuntformen

Man unterscheidet beim portosystemischen Shunt zwischen primärem, d.h. angeborenem, in der Regel singulär vorliegendem Shunt und sekundärem Shunt, welcher infolge einer portalen Hypertension erworben ist^{62,169} und meistens aus multiplen kleinen Gefäßen besteht^{107,127,169}.

Im Folgenden wird nur auf die primären portosystemischen Shunts eingegangen.

Je nach anatomischer Lage des Shuntgefäßes innerhalb oder außerhalb der Leber kann zwischen intrahepatischen und extrahepatischen Shunts unterschieden werden^{17,107,169}. Da sich die vorliegende Arbeit mit dem Verschluss des angeborenen extrahepatischen Shunts befasst, wird nur auf diesen Bezug genommen. Die Einteilung der extrahepatischen Shunts erfolgt in der Literatur unterschiedlich, es kann mittels Ursprung aus dem Pfortaderkreislauf oder nach der Mündung in eine systemische Vene unterteilt werden.

Der Ursprung der extrahepatischen Shunts entspringt aus einer Vene des Pfortadersystems, insbesondere aus der Milzvene, der linken oder der rechten Magenvene, der Gastroduodenalvene oder aus Kombinationen obiger Gefäße, seltener aus der Vena mesenterica cranialis oder caudalis oder der Vena portae selbst^{25,29,141,163,169,193,220}.

Mündet der extrahepatische Shunt in die Vena cava caudalis, wird er als portokavaler Shunt benannt^{18,25,29,62,141,163,169,220}. Ein Shunt mit einer Mündung in die Vena azygos dextra wird als Portoazygos Shunt^{18,25,29,62,141,163,169,220} bzw. bei einer Mündung in die Vena hemiazygos sinistra als Portohemiazygos Shunts¹⁶³ bezeichnet. Zusätzlich sind auch seltene Shuntverbindungen in die Vena thoracica interna oder Vena renalis beschrieben^{169,193}.

Die portocavalen Shunts münden meistens kranial der Venae abdominales craniales Venen in die Vena cava caudalis. Seltener verlaufen diese Shunts direkt an der

viszerale Seite des Zwerchfells bis zu ihrer Mündung in die Vena cava caudalis bzw. in die Lebervenen. Dieser Verlauf wird als Portophrenico Shunt bezeichnet⁶².

Die Portoazygos Shunts und die Portohemiazygos Shunts verbinden sich in der Regel dorsal des Magens in der Nähe des Zwerchfells mit der Vena azygos dextra bzw. Vena hemiazygos sinistra, um dann kranial des Herzens in die Vena cava cranialis zu münden^{156,163}. Bei einer Sonderform in Verbindung mit einem Portoazygos Shunt kann es zum Fehlen der prärenalen Vena cava caudalis kommen, dabei erfolgt der Blutabfluss über eine Verbindung zur Vena azygos dextra^{45,168}.

Die am häufigsten aufzufindende extrahepatische Shuntform ist der portocavale Shunt, gefolgt von den Portoazygos Shunts^{62,88,132,169}.

2.2 Therapie

Der extrahepatische portosystemische Shunt kann zum einen rein symptomatisch (medikamentell, diätetisch) behandelt werden, zum anderen bestehen verschiedene ursächliche Therapiemethoden (Verschluss des Shuntgefäßes).

2.2.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie greift in die Pathophysiologie der Entstehung des hepatoenzephalen Syndroms ein. Die exakte Ursache dieses Syndroms ist bisher nicht geklärt, es scheinen aber mehrere Faktoren eine Rolle zu spielen^{123,169,178,194,198}. Dazu zählt die Bildung und Resorption von enteralen Toxinen (bes. Ammoniak) und die Entstehung falscher Neurotransmitter^{123,163,169,186,194}. Zusätzlich zur der oben aufgeführten Beeinflussung der Pathophysiologie des hepatoenzephalen Syndroms bedürfen die Patienten je nach klinischer Symptomatik (z.B. Krampfanfälle, Koma, Flüssigkeits- und Elektrolytentgleisungen aufgrund Vomitus/Diarrhoe, Urolithiasis) weitere therapeutische Maßnahmen¹⁹⁴, auf welche hier nicht eingegangen werden soll.

Primäres Ziel der konservativen Therapie ist die Hemmung der Produktion und Absorption von potentiellen ZNS-Toxinen wie Ammoniak, Mercaptanen,

aromatischen Aminosäuren, kurzkettigen Fettsäuren im Gastrointestinaltrakt^{169,194} durch spezielle Diät, durch Gabe von Lactulose und durch Antibiotikaeinsatz.

Die Futterumstellung auf einen niedrigen Eiweißgehalt mit hoher Eiweißqualität ist die wichtigste Maßnahme bei der konservativen Therapie, da der Proteingehalt des Futters eine Hauptquelle des bakteriell produzierten Ammoniaks darstellt. Der Bedarf an Protein wird in der Regel sehr eng zwischen 2,0 bis 2,1 g/kg/Tag^{106,123,140} angegeben, selten finden sich etwas weitere Spannbreiten von 1,75 - 2,5 g/kg/Tag¹⁹⁴. Die Proteinqualität ist ausschlaggebend, da sich die betroffenen Patienten in der Regel in einem katabolen Ernährungszustand befinden^{140,194}. Pflanzen- oder Milchprotein haben sich als günstig erwiesen, da sie einerseits eine hohe biologische Wertigkeit besitzen und damit durch die rasche Aufnahme im Darm nur in geringem Maße zur Ammoniak-Bildung im Dickdarm führen und andererseits eine günstige Aminosäurezusammensetzung aufweisen¹⁹⁴. Am häufigsten wird Hüttenkäse eingesetzt¹⁰⁵.

Der überwiegende Anteil des Energiebedarfes sollte in erster Linie durch leicht verdauliche Kohlehydrate wie Reis oder Nudeln gedeckt werden¹²³. Die Rolle von Fett in der Ernährung von Patienten mit portosystemischem Shunt wird kontrovers diskutiert¹⁹⁴. Manche Autoren⁶¹ raten zu einem niedrigen Fettgehalt, um die Bildung kurzkettiger Fettsäuren zu verringern, welche ein toxisches Potential aufweisen können¹⁹⁸. Fett erhöht allerdings die Akzeptanz und den Energiegehalt der Nahrung und ist wichtig zur Aufschließung fettlöslicher Vitamine, daher werden Milchfette oder „Samenöle“ empfohlen¹⁹⁴, welche keine kurzkettigen Fettsäuren enthalten.

Eine weitere Quelle der Produktion von bakteriellem Ammoniak ist in gastrointestinalen Blutungen zu sehen¹⁹⁴. Diese entstehen häufig sekundär infolge einer Gastritis, gastroduodenaler Ulzera, verminderter Produktion von Gerinnungsfaktoren und einer verminderten Anzahl und Funktion der Thrombozyten^{3,194}. Therapeutisch haben sich H₂-Rezeptor-Antagonisten wie Cimetidin oder Ranitidin bzw. Sucralfat als sinnvoll erwiesen¹⁹⁴.

Von Bedeutung ist außerdem eine ausreichende Vitamin- und Mineralstoffzufuhr, vor allem Vitamin-B, Vitamin-C und fettlösliche Vitamine^{188,194}. Der Rohfasergehalt sollte

relativ niedrig gehalten werden, um eine Desquamierung der Darmepithelien zu vermeiden, welches zu vermehrter Ammoniak-Bildung führen könnte¹⁹⁴.

Hypoglykämie und Glukoneogenese sollten durch die Gabe von vielen über den Tag verteilten Mahlzeiten vermieden werden¹⁰⁴.

Häufig wird die Verwendung von kommerziellen Nierendiäten (z.B. Hill's k/d, u/d) empfohlen¹⁹⁴, neuerdings stehen aber auch spezielle Leberdiäten (z.B. Hill's l/d oder Waltham hepatic) zur Verfügung⁵. Prinzipiell kann auch auf selbstgekochte Diät zurückgegriffen werden¹⁹⁴, allerdings besteht hierbei das Risiko von Mangelercheinungen¹⁴⁰.

Laktulose, ein synthetisches Disaccharid, wird zum einen aufgrund seiner ansäuernden Wirkung im Kolon eingesetzt, wodurch Ammoniak in schlechter resorbierbares Ammonium umgewandelt wird^{61,194}. Zum anderen bewirkt die laxierende Eigenschaft der Laktulose eine kürzere intestinale Durchgangszeit und somit eine Reduktion der Absorption und Produktion von Ammoniak und anderen Toxinen¹⁹⁴. Außerdem verändert Laktulose über Förderung der Milchsäurebakterien die Darmflora zum Nachteil der ammoniakbildenden Bakterien, erhöht den Harnstoffgehalt des Kotes über eine Einbindung von Ammoniak in die Bakterienproteine und führt zu einer osmotisch bedingten vermehrten Wasserausscheidung¹⁹⁴. Zusätzlich wird Laktulose eine Antiendotoxinwirkung nachgesagt¹⁹⁴. Die Nebenwirkungen wie Erbrechen, Anorexie, Flatulenz, abdominelle Schmerzen sollten über die Dosierung vermieden werden. Die Dosierung schwankt individuell sehr stark (2,5 – 25 ml / Hund oral 3 x täglich¹⁹⁴ bzw. 0,5 - 1 ml / kg KGW⁶¹ und sollte so angepasst sein, dass 2 – 3 mal pro Tag ein weicher Stuhlgang abgesetzt wird¹⁹⁴.

Die Patienten sollten prophylaktisch antibiotisch abgedeckt werden, um die enterale Bakterienflora zu dezimieren und somit den Toxingehalt zu minimieren^{61,194}. Ein zusätzlicher Effekt ist die Bekämpfung von Infektionen. Dabei sind nichtresorbierbare Antibiotika mit größtmöglichem Effekt gegen harnstoffspaltende Bakterien^{80,194} ratsam, andere Autoren⁶¹ empfehlen resorbierbare Antibiotika ohne

Lebermetabolisierung. Geeignet erweisen sich Neomycin, Kanamycin, Vancomycin und Metronidazol sowie Ampicillin¹⁹⁴.

Ein weiterer wichtiger Faktor bei der Entstehung des Hepatoenzephalen Syndromes ist die veränderte Neurotransmitterbildung bzw. -wirkung^{140,169,187,195}. Bei Lebershuntpatienten ist das Verhältnis verzweigtkettiger zu aromatischen Aminosäuren reduziert¹⁹⁶. Aromatische Aminosäuren werden bei Patienten mit portosystemischem Shunt nicht in ausreichendem Maße von der Leber verstoffwechselt und durchdringen die Blut-Hirn-Schranke. Im ZNS kommt es dadurch zum einen zu einer vermehrten Bildung hemmender Neurotransmitter (Serotonin) und zum anderen zur Entstehung falscher Neurotransmitter, was eine erhöhte neuronale Hemmung bzw. Fehlsteuerung zur Folge hat^{133,208}. Über den Einsatz von speziellen Aminosäureprodukten, um das Verhältnis verzweigtkettiger Aminosäuren zu aromatischen Aminosäuren zu verändern, gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. In der Humanmedizin zeigte der orale oder intravenöse Einsatz verzweigtkettiger Aminosäuren einen positiven Effekt auf die klinische Ausprägung der Hepatoenzephalopathie⁴⁴. Dies konnte in einer experimentellen Studie an Hunden nicht nachvollzogen werden¹⁰⁶, es zeigte sich eher eine nachteilige Wirkung. Auch die Wirkungen von Levodopa als Vorstufe der Neurotransmitter Norepinephrin und Dopamin bzw. Bromocriptin als Dopaminagonist sind noch nicht genau geklärt und bedingen weiterer Untersuchungen^{61,194}. Natriumbenzoat bzw. Natriumphenylacetat, welche indirekt die Ausscheidung von Ammoniak über die Niere fördern, führten in einer humanmedizinischen Studie zu einer deutlichen Verbesserung der neurologischen Symptome bei Patienten mit portosystemischer Enzephalopathie¹³⁶.

Durch die rein konservative Therapie kann die klinische Symptomatik sowohl bei Patienten mit extrahepatischem als auch intrahepatischem Shunt verbessert werden, allerdings wird der Prozess der fortschreitenden Leberdegeneration nicht verlangsamt¹⁹⁴. Daher kommt es meist zum Rezidiv der Symptome innerhalb eines Jahres nach Beginn der Therapie^{80,122,127} sowie zu schweren Leberfunktionsstörungen innerhalb von 3 Jahren²¹⁰. Die Überlebensdauer unter rein konservativer Therapie variiert und liegt je nach Studie zw. 0,2 und 6

Jahren^{8,22,125,127,132,210,224}. Watson et al.²¹⁰ fanden heraus, je älter ein Hund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist, desto besser ist seine Prognose mit einer rein konservativen Therapie. Dies wird auch bestätigt durch Lawrence et al.¹¹³, der postuliert, dass Tiere, die älter als 2 Jahre sind, bei einer chirurgischen Therapie eine deutlich schlechtere Prognose zeigen als jüngere Tiere. Eine aktuelle Studie zeigt eine signifikant längere Überlebenszeit von Hunden mit Verschluss des Shuntgefäßes gegenüber Hunden mit rein konservativer Therapie⁵⁹.

2.2.2 Verschluss des Shunts

Die konservative Therapie kann zwar eine Verbesserung der Symptomatik bewirken, eine Wiederherstellung der Leberfunktion sowie die Verhinderung weiterer Leberzellatrophie wird jedoch nur mittels einer Umleitung des Blutstromes durch das Leberparenchym erzielt^{80,169}. Diese Blutflussumleitung kann mittels verschiedener Methoden hergestellt werden. Die chirurgische Einengung ist die Methode der Wahl zum Verschluss eines einzelnen portosystemischen Shunts^{20,61,80,83,128,169,224}. Entscheidend hierbei ist, ob der Shunt komplett verschlossen wird oder aufgrund eines zu hohen Portaldruckes nur teilweise eingengt werden kann^{77,80,83,181,189}. Ein Kompletverschluss eines extrahepatischen Shuntgefäßes im ersten Eingriff ist nicht bei allen Patienten möglich, dabei gibt es sehr unterschiedliche Angaben zwischen 21 und 66%^{4,4,77,83,113,132,149,224}. Bei einem sofortigen kompletten Verschluss kommt es zu einer plötzlichen Erhöhung des portalen Blutflusses. Dies kann bei verschlossenem Shuntgefäß zur Entstehung einer portalen Hypertension führen. Eine akute portale Hypertension kann den Tod des Tieres herbeiführen, durch eine chronische portale Hypertension kommt es zur Ausbildung multipler Shuntverbindungen^{135,224}. Somit bleibt bei den Patienten, welche einen sofortigen Kompletverschluss nicht tolerieren, nur die Möglichkeit eines partiellen Verschlusses^{76,80,83,181,189}. In einigen Studien konnte im follow-up kein Unterschied zwischen partiell und komplett verschlossenen Shuntgefäßen festgestellt werden^{97,205}. Die Erfahrung der meisten Autoren belegt allerdings, dass ein partieller Verschluss zwar das intra- und postoperative Risiko der Entstehung einer portalen Hypertension senkt, Langzeitkontrollen zeigen aber ein häufigeres Wiederauftreten von Symptomen als bei einem Kompletverschluss des Shunts^{77,80,88,231}. Aus diesem

Grund sollte bei Fortbestehen des Shunts nach einer partiellen Ligatur der Shunt in einer weiteren Operation möglichst komplett verschlossen werden^{20,80,224}. Die ideale Therapie des kongenitalen portosystemischen Shunts ist eine progressive und letztendlich komplette Shunteinengung in einem einzigen Eingriff, da somit sowohl dem kardiovaskulären als auch dem zentralnervösen System ausreichend Zeit gegeben wird, sich an die Veränderungen des portalen Blutflusses zu adaptieren und dadurch das Risiko einer portalen Hypertension verringert wird²³¹. Dies kann erzielt werden mittels extravaskulärer Verschlusstechniken wie der Seidenligatur, der Anwendung eines Ameroidkonstriktors oder des Cellophane Bandings sowie über einen intravaskulären Verschluss durch Implantation von Coils oder Vascular Plugs.

2.2.2.1 Portale Hypertension

Während des Eingriffes wird zunächst ein temporärer Verschluss herbeigeführt, beim chirurgischen Eingriff durch eine temporäre Ligatur, bei der interventionellen Therapie durch einen Ballonkatheter. Folgende Parameter sind Anzeichen einer portalen Hypertension^{20,83,128,132,189,230}:

- **Direkt:**

- 1. Absoluter Pfortaderdruck:

- > 21 cm H₂O¹⁸⁹
 - > 20-24 cm H₂O¹²⁸
 - > 20-23 cm H₂O²⁰
 - > 20 cm H₂O^{83,230}

- 2. Anstieg des Pfortaderdruckes:

- >11 cm H₂O¹⁸⁹
 - >10 cm H₂O^{20,83,128,230}
 - >Doppelte des Ausgangswertes¹³²

- **Indirekt:**

1. hämodynamische Veränderungen:

- Abfall des zentralen Venendruckes
 - $2,3 \pm 0,4 \text{ cm H}_2\text{O}$ ¹⁸⁹
 - $>1 \text{ mm Hg}$ ^{83,230}
- Abfall des arteriellen Blutdruckes
 - $>10 \text{ mm Hg}$ ⁸³
 - $>10 \text{ cm H}_2\text{O}$ ²³⁰
- Anstieg der Herzfrequenz
 - $>10 \text{ Schläge pro Minute}$ ²³⁰

2. optische Beurteilung der Abdominalorgane

- Hypermotilität des Darmes^{20,83,96,189}
- Venöse Stauung und Zyanose von Pankreas und Darm^{20,20,83,96,128,189,189}

3. Quantifizierung des Sauerstoffgehaltes¹⁵⁷

- im Pfortaderblut
- an der Organoberfläche

4. Angiographie

- freie Angiographie¹⁸⁹
- geblockte Angiographie^{114,219}

Aufgrund verschiedener potentieller Fehlerquellen bei der direkten Messung des Pfortaderdruckes (durch die Technik der Messmethode, Organmanipulation, Anästhesie, Hypothermie, Venenspasmus²¹⁶) und der Gefahr einer Blutung an der Punktionsstelle¹³⁵ lehnen einige Autoren die Druckmessung komplett ab und berufen sich nur auf indirekte Anzeichen einer Hypertension²²⁵. Andere kombinieren sowohl direkte als auch indirekte Methoden der Beurteilung einer portalen Hypertension^{84,135,230}.

Zum Einsatz der intraoperativen Angiographie gibt es unterschiedliche Angaben. So raten einige Chirurgen aufgrund des Zeitaufwandes davon ab⁹⁶. Andere empfehlen die Portographie, da vor allem durch eine geblockte Angiographie eine bereits

bestehende Pfortaderausbildung nachgewiesen werden kann^{114,219} und dadurch Rückschlüsse auf die Verschließbarkeit des Shuntgefäßes und auf den funktionellen Verschluss zu treffen sind und zudem weitere Shuntverbindungen zu erkennen sind¹²⁷.

2.2.2.2 Chirurgische Therapie

Im Folgenden werden allgemeine Therapieprinzipien (Anästhesie, Zugang und Shuntdetektion) und die einzelnen Methoden des chirurgischen Verschlusses vorgestellt.

2.2.2.2.1 Anästhesie

Da bei Patienten mit einem portosystemischen Shunt die Halbwertszeit der über die Leber metabolisierten Narkotika häufig verlängert ist^{20,49}, sollten in erster Linie Medikamente eingesetzt werden, welche möglichst wenig leber-, nieren-, herz- und kreislaufbelastend sind⁴⁹. Aufgrund ihrer blutdrucksenkenden Eigenschaften und langer Halbwertszeiten raten einige Autoren vom Einsatz von Sedativa wie Xylazin, Medetomidin und Acepromazin ab^{6,49} und empfehlen eher Benzodiazepine (Diazepam bzw. Midazolam). Die hohe Proteinbindung von Diazepam und dadurch verminderten Wirkung erweist sich allerdings als ungünstig bei Shuntpatienten^{13,20}. Zur Analgesie sollten kurzwirksame Morphine wie Fentanyl oder Alfentanil dem langwirksamen Levomethadon und Ketamin vorgezogen werden^{6,49,96}, bzw. auf reversible Medikamente wie Oxymorphon zurückgegriffen werden^{20,96}. Zur Inhalationsanästhesie wird Isofluran als Mittel der Wahl bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angesehen, da es nur in geringem Maß über die Leber metabolisiert wird^{20,96,169}. Gefahr besteht allerdings in der blutdrucksenkenden Eigenschaft von Isofluran, welcher durch eine Kombination mit Fentanyl oder Oxymorphon entgegengewirkt werden kann⁹⁶. Entgegen der obigen Empfehlungen wurden als problematisch geltende Medikamente wie Acepromazin, Ketamin, Diazepam, l-Methadon, Halothan bereits ohne schwere Nebenwirkungen bei Lebershuntpatienten eingesetzt^{62,189}.

Besonderes Augenmerk während der Anästhesie sollte bei Lebershuntpatienten auf die Glukoseversorgung gelenkt werden, da gerade bei diesen Patienten die Gefahr einer Hypoglykämie während der Anästhesie groß ist. Es sollte daher intra- und postoperativ eine glukosehaltige Infusion (5%ig) verabreicht und der Blutglukosespiegel regelmäßig über 24-48 h kontrolliert werden^{20,96,169}.

2.2.2.2.2 Zugang und Shuntdetektion

Nach ventraler Eröffnung der Bauchhöhle erfolgt zunächst das Auffinden der Portalvene im Mesoduodenum und der Vena cava caudalis, der Nierenvenen und der abdominalen Venen. Die Darstellung der Venae abdominales craniales ist wichtig, da jede Vene, die weiter kranial in die Vena cava caudalis mündet, als abnormes Gefäß betrachtet werden muss^{20,80,128}. Falls der Shunt im Mesoduodenum nicht aufzufinden ist, hilft eine Orientierung an Milzvene oder linker Magenvene, da sich die meisten extrahepatischen portokavalen Shunts und Portoazygos Shunts in diesem Bereich befinden^{20,128}. Kann der Shunt nicht identifiziert werden, ist eine intraoperative Portographie über eine kraniale Mesenterialvene oder Pfortader direkt sinnvoll^{20,128}. Hierbei ist festzuhalten, dass die Lagerung die Shuntdetektion beeinflussen kann^{44,175}. Nach Shuntidentifikation sollte eine portale Druckmessung erfolgen^{20,80,128,189}.

2.2.2.2.3 Chirurgische Shuntversorgung

Nach Freilegung des Shunts wird dieser temporär vollständig verschlossen und anhand direkter bzw. indirekter Parameter zur Beurteilung einer portalen Hypertension (siehe Kapitel 2.2.2.1) über das weitere chirurgische Vorgehen entschieden. Tritt keine portale Hypertension auf, kann ein sofortiger vollständiger Verschluss erfolgen^{8,70,83,181,189,224}. Falls aufgrund der oben genannten Anzeichen einer portalen Hypertension kein vollständiger Verschluss möglich ist^{4,11,70,83,88,224}, kommt eine druckgesteuerte partielle Ligatur zum Einsatz.

2.2.2.2.3.1 Sofortiger Kompletverschluss

Der direkte Verschluss wird in der Literatur mittels Seide oder Polypropylen beschrieben. Seide ist nicht absorbierbar mit multifilamentärer Struktur²⁰⁶ und lässt ein

schnelles Lösen des initialen Knotens bei einer beginnenden portalen Hypertension zu⁶¹. Sie hat zudem den Vorteil, dass es durch die Induktion einer Entzündung und darauf folgender Bildung von Narbengewebe bzw. eines Thrombus zu einem späteren Kompletverschluss des Gefäßes kommen kann^{83,101,141,205,206}. In seltenen Fällen ist eine Persistenz bzw. Wiedereröffnung des Shuntgefäßes beschrieben^{18,231}, wobei eine Phagozytose durch Makrophagen oder ein Zerreißen des Seidenfadens ursächlich sind²³¹. Einige Autoren befürworten den Einsatz von Polypropylen als Ligaturmaterial, da es bei Seide zu einer beschleunigten Resorption kommen kann¹⁰¹. Auch bei der Anwendung von inertem Material kann es durch Thrombose zum Spätverschluss kommen²²⁴. Nach Verschluss des Shunts und Katheterentfernung wird die Bauchhöhle verschlossen. Die Zahl und Schwere der Komplikationen (portale Hypertension, ZNS-Störungen) ist beim sofortigen Kompletverschluss sehr gering und liegt zwischen 0%^{8,181,189,224} und 13%⁸³.

2.2.2.2.3.2 Druckgesteuerte partielle Ligatur

Das Shuntgefäß wird soweit frei präpariert, dass ein 2/0 Faden platziert werden kann. Der Knoten wird nun so weit zugezogen, wie es die Druckwerte und/oder die Beurteilung der indirekten Merkmale erlauben (siehe Kapitel 2.2.2.1). Dabei muss beachtet werden, dass der 2. Knoten einen weiteren Druckanstieg von 1 - 4 cm Wassersäule ausmacht^{20,128}. Falls keine Auffälligkeiten auftreten, wird der 2. Knoten gelegt. Um Probleme mit dem unkontrollierten Druckanstieg durch den zweiten Knoten zu vermeiden, ist eine spezielle Operationsmethode entwickelt worden^{128,225}. Dabei wird in die Ligatur ein Metallstab unterschiedlichen Durchmessers eingebracht, die beiden Knoten gelegt und dann der Metallstab wieder gezogen. Dadurch erhält man einen definierten restlichen Shuntdurchmesser ohne Druckerhöhung beim Knotenlegen. Die Auswahl des geeigneten Metallstabes erfolgt je nach Shuntdurchmesser und Durchmesser der Portalvene kranial des Shunts und wird so groß gewählt, dass keine Anzeichen einer portalen Hypertension auftreten.

Nach Katheterentfernung erfolgt der Verschluss der Bauchhöhle¹²⁸. Die Operationszeit beträgt im Mittel ca. 2,5 h⁸ bzw. 175 min¹⁴⁹.

Besteht bei einer Nachuntersuchung im Abstand von 2 Monaten nach der ersten Operation noch ein signifikanter Restshunt, so wird ein 2. Eingriff mit vollständiger Ligatur empfohlen^{20,80}.

Trotz partieller Ligatur entwickeln die Patienten mehr und schwerere Komplikationen (portale Hypertension, schwere ZNS-Störungen, Blutungen, Aszites, Pneumonie, Portalvenenthrombose) als diejenigen, die einen sofortigen Verschluss ohne intraoperative portale Hypertension tolerieren^{20,83,84,101,132,181,189,224}.

Die in einigen Fällen erforderliche 2. oder selten 3. Operation^{20,77,80} beinhaltet zusätzliche Komplikationen und erhöht somit die Gesamt-Komplikationsrate.

Leider mischen viele Studien die Ergebnisse von Patienten mit sofortiger Kompletligatur und partieller Ligatur bzw. machen keine oder keine differenzierten Angaben zur Komplikationsrate bei Folgeeingriffen.

2.2.2.2.4 Ameroidkonstriktor

Der Ameroidkonstriktor fand seinen Einsatz bereits in den fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts bei experimentellen Studien zu koronaren arteriellen Stenosen, Ösophagusvarizen und dem Budd-Chiari-like syndrome²⁰⁷. Ende der achtziger Jahre wurde der Ameroidkonstriktor erstmals zum Verschluss des extrahepatischen portosystemischen Shunts beim Hund eingesetzt^{149,207,231}.

Ameroid ist ein hygroskopisch wirkendes Kasein, welches sich bei Flüssigkeitskontakt stark ausdehnt. Dabei wirken Größe, Form und Umhüllung des Ameroids bzw. Art und Temperatur der umgebenden Flüssigkeit zwar unterschiedlich, die generellen Eigenschaften des Kaseins bleiben jedoch unbeeinflusst²⁰⁷.

Der Ameroidkonstriktor besteht aus einem äußeren Edelstahlmantel, welcher einen Ameroidring umschließt und eine Ausdehnung des Kaseins nach außen verhindert. In diesem Mantel ist ein Schlitz eingebracht, um den Konstriktor um das Gefäß legen zu können. Diese Öffnung wird mit einem Metall-Splint verschlossen, um ein Verrutschen zu vermeiden^{49,103,207}. Der Ameroidkonstriktor ist in verschiedenen Größen erhältlich, je nach Innendurchmesser des Kaseinringes (3.5, 5.0, 6.5, 7.0,

8.0, 9.0 mm), wobei beim extrahepatischen Shunt meist Ameroidkonstriktoren mit einem Innendurchmesser von 3.5 mm und 5.0 mm zum Einsatz kommen¹⁴⁹. Durch das Quellen des Kaseins bei Kontakt mit der Bauchhöhlenflüssigkeit wird eine allmähliche Einengung des Shuntgefäßes erreicht. Die Einengung verläuft in zwei Phasen: zunächst erfolgt eine rasche Ausdehnung innerhalb der ersten zwei Wochen nach Implantation, dann schließt sich eine Phase langsamerer Ausdehnung über etwa zwei Monate an²⁰⁷. Bei der experimentellen Prüfung an der Femoralvene bei 5 Hunden führte das System bei allen Tieren zum vollständigen Verschluss in maximal 21 Tagen²³¹.

Nach oben beschriebener chirurgischer Darstellung des Shunts wird dieser freipräpariert und mit einer Klemme angehoben. Dadurch wird das Gefäß bereits leicht abgeflacht, was das Anlegen des Ameroidkonstriktors erleichtert²⁰⁷. Die Größe des Innendurchmessers der Konstriktorrings wird so gewählt, dass das Gefäß nicht¹³⁵ bzw. um maximal 25%²⁰⁷ eingeengt ist, da eine ursprünglich angewendete Einengung von etwa 50% bei 2 Hunden zum Tod durch portale Hypertension führte²⁰⁸. Um ein Verrutschen des Konstriktors zu vermeiden, wird er durch den Splint verschlossen und durch gegensätzliches Verdrehen des Metall- zum Kaseinring arretiert⁴⁹. Auf die portale Druckmessung wird oft verzichtet, da sie zeitaufwendig ist und keinen signifikanten Unterschied in den portalen Druckwerten zwischen Hunden mit und ohne späterer Entwicklung multipler sekundärer Shunts feststellbar ist²⁰⁷. Anstatt dessen werden ausschließlich indirekte Anzeichen der portalen Hypertension ausgewertet. Anschließend wird die Bauchdecke wieder verschlossen²⁰⁷. Die durchschnittliche Operationsdauer ist mit 84 min deutlich kürzer als beim Verschluss mittels chirurgischer Ligatur (Mittelwert 150 min⁸ bzw. 175 min¹⁴⁹).

Die Zahl an intra- und postoperativen Komplikationen ist geringer als bei der Seidenligatur und liegt zwischen 7 – 20 %^{135,149,208,224}.

Insgesamt gesehen sind die Verschlussraten beim Einsatz eines Ameroidkonstriktors sehr unterschiedlich (100% nach max. 210 Tagen²⁰⁷; 40% nach max. 240 Tagen¹⁴⁹. Bei 10%²⁰⁷ bzw. 22%¹⁴⁹ der Patienten kommt es zur Ausbildung multipler extrahepatischer Shunts. Dies ist evtl. auf den doch zu raschen Verschluss

zurückzuführen, der bei einer experimentellen Studie an der Femoralvene mitunter schon nach 7 Tagen auftrat²³¹ oder durch ein Abknickens des Gefäßes durch das Eigengewicht des Konstriktors insbesondere bei kleinen Gefäßen erklärbar^{208,231}. Durch Manipulation beim Einsetzen des Ameroidrings besteht zudem die Gefahr, dass das Gefäß direkt abknickt und es somit zu einer portalen Hypertension kommen kann^{35,230}.

2.2.2.2.5 Cellophane Banding

Das Cellophane Banding als Methode des progredienten Gefäßverschlusses wurde bereits 1952 in einer experimentellen Studie zur Produktion einer portalen Hypertension bei 24 Hunden²²¹ beschrieben. Der erste tiermedizinische Fallbericht stammt aus dem Jahr 1990 und beschreibt den erfolgreichen Einsatz des Cellophane Bandings zum Verschluss eines extrahepatischen Portoazygos Shunts bei einem Hund⁶⁷.

Zellophan ist eine aus Zellulose bestehende Folie. Grundbaustein sind pflanzliche Polysaccharide, die nur löslich sind durch konzentrierte Phosphorsäuren und kalte konzentrierte Säuren bzw. enzymatisch gespalten werden durch Zellulasen, welche beim Fleischfresser nur im Dickdarm vorhanden sind⁷.

Der Gefäßverschluss beim Cellophane Banding beruht auf einer initialen akuten Entzündungsreaktion und auf einer nachfolgenden chronischen geringgradigen Fremdkörperreaktion des Gewebes²³¹. Bei einer experimentellen Untersuchung an der Femoralvene konnte bei allen 6 Hunden nur eine deutliche Einengung, aber keinen Kompletverschluss nachgewiesen werden²³¹.

Zum Eingriff wird das betreffende Gefäß nach Laparatomie minimal frei präpariert und mit dem Zellophanband umgeben, ohne dabei den Shunt zu knicken oder in Kontakt mit einem anderen Blutgefäß zu sein. Die Angaben über den Einengungsgrad des Shuntgefäßes mit dem Zellophanband sind sehr unterschiedlich. Youmans et al.²³⁰ empfehlen den Durchmesser des Bandes so zu wählen, dass das Shuntgefäß weniger als zur Hälfte eingeengt ist. Außerdem sollte der innere Durchmesser des Zellophanbandes 2,5 mm oder weniger betragen, da ein größerer Durchmesser zu einem verzögerten oder inkompletten Shuntverschluss

führt²³⁰. Neuere Studien⁸⁴ empfehlen eine Shunteinengung bei komplett verschließbaren Shunts auf 2 mm Durchmesser und partiell verschließbare Shunts abhängig vom Grad der Veränderungen (Herzfrequenz- bzw. Blutdruckabfall und optische Beurteilung der Abdominalorgane) auf 2,5 oder 3 mm. Um den gewünschten Durchmesser zu erhalten, wird das Band zusätzlich zum Gefäß um einen Steinmann-Nagel mit der entsprechenden Größe gefasst. Das Zellophanband wird mit ein oder zwei Klammern (sog. ligaclips^a) verschlossen und der Steinmannnagel entfernt²³⁰. Der Shunt muss nicht bis zur maximal tolerierbaren Grenze eingeengt werden, wodurch das Risiko einer portalen Hypertension deutlich minimiert wird. Dadurch kann auch auf eine intraoperative invasive Druckmessung verzichtet werden, was wiederum die Narkosedauer, die Gefahr von Hypothermie und anderen anästhetischen Komplikationen verringert²³⁰. Um die postoperativen Komplikationen zu reduzieren, wurde in einer aktuellen Studie empfohlen, komplett auf eine Shunteinengung zu verzichten⁴⁸.

Anschließend wird das Abdomen wieder routinemäßig verschlossen. Die Operationsdauer beträgt i.d.R. beim Verschluss extrahepatischer Shunts weniger als 60 min (30 - 150 min)⁸⁴.

Das einfache Handling, die kurze Operationsdauer, die geringe initiale Einengung und der langsame progrediente Verschluss vermindern intra- und postoperative Komplikationen²³⁰. So liegt die Kurzzeit-Erfolgsrate bei etwa 92%⁸⁴ bis 100%²³⁰. Bei 100% der Hunde konnte eine klinische Verbesserung der Symptome erreicht werden^{84,230}.

Die entscheidenden Vorteile gegenüber dem Einsatz eines Ameroidkonstriktors sind zum einen der deutlich langsamere Verschluss des Gefäßes beim Anbringen eines Zellophanbandes^{35,230,231}, zum anderen ist die Manipulation des Gefäßes deutlich geringer, da das Zellophanband im Vergleich zum Ameroidkonstriktor wesentlich leichter ist und das Gefäß nicht so leicht irritiert^{35,230}.

^a Autosuture M11-5, Australia

Ein potentieller Nachteil des Zellophaneinsatzes ist seine bei Ratten^{151,152} beschriebene Kanzerogenität. Diese kanzerogene Wirkung wird jedoch weniger durch die biochemischen Eigenschaften des Materials an sich ausgelöst als eher aufgrund Form und Menge des Zellophans im Körper, was als krebsauslösender Fremdkörper wirkt^{226,230}. Es bleibt daher anhand Langzeitstudien zu klären, ob die geringe Menge an Zellophan, welche beim Shuntverschluss benötigt wird, überhaupt kanzerogene Veränderungen auslösen kann²³⁰. Des Weiteren wird diskutiert, ob es speziesbedingte unterschiedliche Reaktionen auf Zellophan gibt, da beim Hund und auch beim Menschen bisher keine kanzerogene Wirkung festgestellt werden konnte^{9,69,230,231}.

Ein Problem beim Einsatz des Cellophane Bandings stellen große Shunts dar, da nicht alle Shunts initial bis auf den empfohlenen Durchmesser von 2,5 mm eingeeengt werden können und andererseits bei größerem Durchmesser nicht immer ein vollständiger Verschluss gewährleistet werden kann²³⁰. Dies ist belegt in der experimentellen Studie an der Femoralvene des Hundes²³¹, bei der es mit einem inneren Zellophanbanddurchmesser von 5 mm bei allen Patienten zwar zu einer deutlichen Gefäßeinengung, aber nie zum Komplettverschluss kam. Ähnliches ist beim intrahepatischen Shunt beschrieben³⁵. Die Zeit bis zum vollständigen Verschluss variiert in Abhängigkeit vom Einengungsdurchmesser und liegt zwischen 8 Wochen (bei Einengung auf Shuntdurchmesser 2,5 mm) und 7 - 11 Monaten (bei Einengung auf Shuntdurchmesser 3 mm)⁸⁴ bzw. > 6 Monaten bei nichteinengender Technik⁴⁸.

2.2.2.3 Interventionelle Therapie

In der Humanmedizin wird die interventionelle Therapie, d.h. die Therapie mittels Kathetertechnik bereits seit den siebziger Jahren bei kongenitalen Herzerkrankungen eingesetzt¹⁵⁸. Die Methodik wurde zunächst hauptsächlich zur Erweiterung von Klappenstenosen mittels Ballons, später zum Verschluss von Shunts mit Embolisaten und zur Erweiterung von Gefäßstenosen mittels Stents angewandt¹⁴⁸. Die Therapie des kongenitalen portosystemischen Shunt findet in der Humanmedizin erst neuerdings statt^{1,86,94,200}.

Ganz ähnlich verlief die Entwicklung in der Veterinärmedizin, wo zunächst die Pulmonalstenosen behandelt wurden und später dann der Verschluss des Persistierenden Ductus arteriosus mittels Coils breite Anwendung fand¹²⁶. Bezüglich der Anwendung der interventionellen Therapie beim PSS beim Hund existieren bisher nur vereinzelte Fallbeschreibung bzw. Fallserien^{2,19,55,84,115,116,154}.

2.2.2.3.1 Coil-Embolisation in der Humanmedizin

Da die Erkrankung in der Humanmedizin wesentlich seltener als in der Tiermedizin auftritt, finden sich auch nur wenige Literaturangaben zum interventionellen Verschluss des kongenitalen Shunts und beschreiben in der Regel den Verschluss intrahepatischer Gefäßanomalien.

In einem Fallbericht wurde bei einem Kind mit einem kongenitalem intrahepatischen Shunt zwischen dem linken Pfortaderast und der linken Lebervene über einen transfemoral eingebrachten Katheter ein Tornado Embolisation Micro Coil (4 auf 2 mm, Cook) eingesetzt. Die Ultraschalluntersuchung nach 14 Tagen bestätigte den vollständigen Verschluss⁹⁴.

Ein weiterer Fallbericht beschreibt den erfolgreichen Verschluss eines kongenitalen intrahepatischen Shunts bei einem 7 Monate alten Kind mittels Coil-Embolisation⁸⁶.

Bei einem Kind mit kongenitalem intrahepatischem Shunt, diversen angeborenen Herzerkrankungen und Down-Syndrom wurde aufgrund des kritischen Zustandes des Kindes die transvenöse Coil-Embolisation des Ductus venosus einer chirurgischen Therapie vorgezogen. Das Shuntgefäß konnte durch eine ultraschallgesteuerte Implantation eines ablösbaren Coils (8 mm Durchmesser, Cook) komplett verschlossen werden¹.

Bei einem weiteren Kind mit kongenitalem persistierendem Ductus venosus konnte ein faserloser ablösbarer Coil (DuctOcclud, PFM) erfolgreich transvenös appliziert werden, nach 3 Wochen war sonographisch kein Shuntfluss mehr nachweisbar¹⁷⁴.

Die einzige Studie stammt aus dem Jahre 2003 und beschreibt 10 Fälle von singulären und multiplen intrahepatischen Shunts, bei denen unterschiedliche Coils (Gianturco Coils, Microcoils, detachable Coils) teils transfemoral, teils perkutan

transhepatisch, aber auch nach Inzision der Bauchhöhle über die Vena ileocolica eingesetzt wurden. Die Kompletverschlussrate lag mit 9/10 sehr hoch²⁰⁰.

2.2.2.3.2 Coil-Embolisation in der Veterinärmedizin

Zeitliche Entwicklung

Die Coil-Embolisation zur Therapie des PSS beim Hund wurde erstmals 1993¹⁵⁴ bei einem 3 Monate alten Golden Retriever mit einem linksseitigen intrahepatischen Shunt beschrieben. In vier Eingriffen wurden insgesamt acht Coils eingesetzt. Die abschließende Portographie zeigte eine beträchtliche Einengung des Shuntgefäßes, jedoch keinen kompletten Shuntverschluss.

Im Rahmen einer Experimentalstudie zur Überprüfung vierer Methoden zum Gefäßverschluss berichteten die Autoren im Jahre 1999 über ihre Erfahrungen mit Coils bei 4 Hunden mit intrahepatischem Shunt²³¹. Bei 2 Hunden kam es zu schwerer Hypertension, so dass die Coils entfernt werden mussten, bei den beiden anderen kam es nicht zum vollständigen Verschluss.

Im Jahre 2000 wurde der Fall eines fünf Monate alten Alaskan Malamute mit einem zentralen intrahepatischen Shunt beschrieben, dessen Coil nach Implantation über eine Jejunalvene in die Lunge abgeschwemmt wurde⁵⁵.

Ebenfalls 2000 wurde erstmals die Coil-Embolisation eines extrahepatischen portocavalen Shunts bei einem 7 kg schweren Mischlingshund als Modell für die Humanmedizin beschrieben¹¹⁶. Durch die Implantation von insgesamt 8 Coils in einem Eingriff ergab sich bereits 24 und 48 Stunden nach dem Eingriff ein ultraschall-dokumentierter Kompletverschluss. 2 Jahre nach dem Eingriff zeigten sich keine Veränderungen der Laborparameter.

2002 erschien ein Fallbericht über den vollständigen Verschluss eines intrahepatischen Shunts durch eine Coil-Embolisation von drei Gianturco Coils bei einer Katze²¹³. Bei genauer Betrachtung der angiographischen Dokumentation ist allerdings zu vermuten, dass es sich um einen extrahepatischen Portophrenico Shunt handelte. Die sonographische Untersuchung 5 Wochen nach der Embolisation ergab eine normale Pfortader.

Im Jahr 2003 konnte bei einem kleinen Zwergdachshund mit persistierendem Ductus venosus durch die Implantation eines einzigen Coils im Follow-up (4 Monate post OP) ein kompletter Verschluss mittels mesenterialer Portographie nachgewiesen werden².

Die erste größere Fallserie zur Coil-Embolisation bei 3 intra- und 7 extrahepatischen Shunts beim Hund erschien 2003¹¹⁵. Bei allen 3 intrahepatischen Shunts konnte durch eine (n=1) oder zwei (n=2) Interventionen ein Kompletverschluss erzielt werden. Bei den extrahepatischen war dies nur bei 4/7 möglich. Ein Patient mit extrahepatischem Shunt entwickelte nach der Coil-Embolisation einen 2. Shunt, welcher in einem 2. Eingriff durch einen Ameroidkonstriktor verschlossen wurde. Bei 4 Tieren kam es zur Coilabschwemmung in die Pulmonalarterie, 2 davon verstarben beim Extraktionsversuch. Ein Hund wurde aufgrund einer portalen Hypertension 2 h nach dem Eingriff euthanasiert.

In einer 2008 veröffentlichten Studie an 3 Hunden mit extrahepatischem Shunt und 7 mit intrahepatischem Shunt erfolgte eine kombinierte Stent- und Coilapplikation mit begleitender antithrombotischer Therapie³⁹. Als Komplikationen traten portale Hypertension, Coildislokation, Blutungen und Entstehung von veno-venösen Kollateralen auf. Zwar erwies sich die Methodik bei den extrahepatischen Shunts als erfolgreich, ist aufgrund der erheblichen Kosten des Stent aber nur in Ausnahmefällen sinnvoll.

In den Fallberichten von 6 Hunden mit portosystemischen Shunt wurde nach Coilmigration in die Lunge beim ersten Fall anschließend bei diesem und bei den folgenden 5 Tieren zunächst ebenfalls Stents implantiert und anschließend mehrere Coils embolisiert¹⁹. Per sonographischer Untersuchung wurde bei 5/6 Patienten 4-8 Wochen post OP ein Kompletverschluss des Shunts nachgewiesen, ein Patient wurde aufgrund wiederkehrender Symptome einer Leberinsuffizienz euthanasiert.

Material

Coils sind kleine Drahtspiralen aus Edelstahl oder Platin. Bisher verwendeten alle Studien sogenannte Gianturco-Coils, diese sind zur Verstärkung der Thrombogenität mit Polyestherfasern besetzt. Eine Klassifizierung der Coils erfolgt über die

Drahtstärke, die Anzahl und Durchmesser der Windungen. Die ursprünglichen Gianturco-Coils haben einen gleichbleibenden Windungsdurchmesser, neuere Coils sind mit kleiner werdendem Windungsdurchmesser erhältlich (sogenannte Tornado-Coils). Je kleiner der Windungsdurchmesser der Metallspirale und je stärker der Draht, desto steifer ist der Coil. Bisher wurde beim Hund nur über den Einsatz von 0,038 inch Coils berichtet, beim Menschen werden auch dünnere Coil eingesetzt. Die Weiterentwicklung sind heute sogenannte „ablösbare“ oder „steuerbare“ Coils, diese sind an ein Führsystem gekoppelt und sind dadurch repositionierbar¹¹⁶.

Vorgehen und Erfolg

Die Anästhesie entspricht den Vorgaben bei den chirurgischen Therapien. Der Zugang zum Shunt kann transvenös über die Jugularvene^{2,115,154} bzw. Femoralvene¹¹⁶ oder transabdominell über eine Jejunalvene⁵⁵ erfolgen.

Die Größe des Coils (Windungsdurchmesser) wird bestimmt durch den vorher angiographisch oder ultrasonographisch bestimmten Shuntdurchmesser und sollte um 3 - 4 mm¹¹⁵ bzw. etwa 33 %² über dem Shuntdurchmesser liegen. Die Coillänge wird so gewählt, dass sich mindestens zwei Windungen im Shuntgefäß selbst befinden¹¹⁵. Nachfolgende Coils sollten einen 2 – 3 mm kleineren Durchmesser haben als der erste Coil¹¹⁵. Die Menge der zu implantierenden Coils richtet sich nach der angiographisch bestimmten Shuntflussreduktion von 75 – 80 %^{19,115,116}. Druckmessungen vor bzw. nach der Coil-Implantation sind zwar prinzipiell möglich, über ihren Einsatz wird allerdings nur vereinzelt berichtet^{2,115,116,213,215}. Geblockte Druckmessungen mittels Ballonkatheter zum temporären Verschluss des Shuntgefäßes wurden bisher nur von einer Arbeitsgruppe beschrieben²¹³.

Nach der Coil-Implantation werden Katheter und Einführbesteck aus dem Gefäß entfernt und die Narkose ausgeleitet. Die Narkose bzw. Interventionsdauer wurde bisher nur selten angegeben (Asano et al.²: 1 h; Leveille et al.¹¹⁵: 1,5 – 3 h; Weisse et al.²¹³: 2,75 h (Katze); Bussadori et al.¹⁹: 58 min). Bei persistierendem Restshunt können nach einigen Wochen weitere Coils implantiert werden^{19,115,154}. Die Mortalität und die Komplikationsrate schwanken zwischen den einzelnen Berichten sehr stark, da die Fallzahlen sehr gering sind. In der Studien von Leveille et al.¹¹⁵ verstarben 3

von 7 Hunden mit extrahepatischem Shunt. Hauptkomplikation war die Migration der Coils¹¹⁵.

Die große Problematik der Coil-Embolisation ist die mangelnde Coil-Fixierung und daraus folgende Coilabschwemmung^{55,115,154,173}, die häufiger bei extrahepatischen als bei intrahepatischen Shunt auftritt¹¹⁵. Dieses wird vor allem auf die Dehnbarkeit des extrahepatischen Shunts und die geringe Stabilität der Coils zurückgeführt¹¹⁵. Um die Coildislokation zu verhindern, besteht die Möglichkeit, einen Stent als Barriere in die Vena cava caudalis einzusetzen^{19,39}.

Das zweite Problem ist die rasche Thrombose und die damit verbundene Entstehung einer schweren portalen Hypertension^{39,115}.

Faserlose Coils

In einem Fall in der Humanmedizin wurde über die erfolgreiche Therapie eines persistierenden Ductus venosus nach transvenöser Applikation eines faserlosen, ablösbaren Coils (DuctOcclud, PFM^a)¹⁷⁴ berichtet.

2.2.2.3.3 Andere Katheterverfahren

Ein Reduktionsstent (Memotherm, Bard), der bei einem vierjährigen Kind mit persistierendem Ductus venosus in Kombination mit einer pulmonalen Hypertension erfolgreich implantiert wurde, führte 2 Jahre nach der Implantation zu einem spontanen Verschluss des intrahepatischen Shunts¹³¹.

Bei einem Hund mit intrahepatischem Shunt ergaben die portalen Druckmessungen einen komplett verschließbaren Shunt. Daher kam ein Schirmchen (ASD Occluder), welche normalerweise in der Humanmedizin zum Verschluss von Vorhofseptumdefekten eingesetzt werden, zum Einsatz. Allerdings konnte der Schirm erst bei einem 2. Eingriff korrekt platziert werden²¹².

Hogan et al.⁷⁵ konnten bei 5/6 Hunden erfolgreich einen Amplatzer Vascular plug implantieren, ein Zylinder aus Nitrinomaschenwerk ohne Polyesterfasern, welcher in der Humanmedizin zum Verschluss verschiedener Gefäße eingesetzt wird^{38,92,199,232}

^a Produkte für die Medizin, Köln, Germany

und in der Veterinärmedizin bereits bei der Therapie des Persistierenden Ductus arteriosus beim Hund beschrieben ist¹⁸².

Ein Flow Restrictor, ein dem Vascular Plug sehr ähnliches Implantat, welches jedoch im Inneren mit Polyesterfasern besetzt ist und zwei definierte Restöffnungen aufweist, wurde bei zwei Hunden mit extrahepatischem portosystemischen Shunt eingesetzt⁷⁵. Allerdings kam es beim ersten Hund initial zum Kompletverschluss mit späterer Rekanalisation, der zweite Hund verstarb drei Wochen nach dem Eingriff an einer traumatischen Magenruptur und post mortem konnte die Persistenz beider Öffnungen im Implantat nachgewiesen werden.

2.2.3 Gerinnungshemmende Therapie

Unfraktioniertes Heparin ist ein heterogenes Glykosaminglykan, welches sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin zur Thrombosereduktion verwendet wird.

Zur gerinnungshemmenden Therapie im Rahmen des Lebershuntverschlusses finden sich nur wenige Literaturhinweise.

Vor allem bei Patienten, bei denen nur ein partieller Verschluss möglich ist, raten einige Autoren²⁰ zu einer einmaligen Heparin-gabe zum Zeitpunkt der Shunteinengung, um das Risiko einer Portalvenenthrombose zu mindern. Die Effektivität dieser Maßnahme ist bisher nicht geprüft. Die Kombination von Coils und antikoagulatorischer Therapie zum progredienten Verschluss des portosystemischen Shunts wurde erstmals in der eigenen Arbeitsgruppe berichtet^{39,172}. Hierbei wurde mit einer Kombination aus der intravenösen bzw. subkutanen Applikation von unfraktioniertem Heparin und der oraler Gabe von Kumarinderivaten gearbeitet. Aufgrund von Komplikationen unabhängig von der antikoagulatorischen Therapie war die Fallzahl zu klein, um einen Wirksamkeitshinweis zu ermöglichen.

Durch Bestimmung der activated clotting time (ACT), welche eine signifikante Korrelation zur Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (APTT) aufweist^{57,58}, lassen sich heparinisierte Patienten schnell, einfach und sicher kontrollieren^{57,223}.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methoden

Die Beschreibung der Methodik dieser Arbeit erfolgt in fünf Abschnitten:

Patientenauswahl

Voruntersuchung

Katheterintervention

Kontrolluntersuchung

Begriffsbestimmung

3.1.1 Patientenauswahl

Im Zeitraum von Juli 2000 bis Oktober 2003 wurde in der Klinik für Kleintiere (Innere Medizin und Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen bei insgesamt 22 Hunden erstmals ein singulärer kongenitaler extrahepatischer portosystemischer Shunt diagnostiziert. Nach der Diagnosestellung wurden die Patientenbesitzer über die verschiedenen Therapiemöglichkeiten (rein konservative diätetische Therapie, operativer Verschluss, interventioneller Verschluss) informiert und die Patienten auf eine medikamentelle (Ranitidin^a, Laktulose^b) und diätetische (kommerzielles Futtermittel z.B. hepatic^c oder I/d^d) Therapie eingestellt. Drei Besitzer entschieden sich für eine rein diätetische Therapie. Ein Patient wurde aufgrund der sonographischen Shuntgröße von mehr als 8 mm ausgeschlossen. Bei keinem Hund bestand eine Pfortaderatresie.

Es wurden insgesamt 18 Tiere mit einem kongenitalen extrahepatischen portosystemischen Shunt in dieser klinischen Studie ausgewertet.

^a Zantic, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, Bühl, Deutschland

^b Bifiteral, Abbott Arzneimittel GmbH, Ludwigshafen, Deutschland

^c Royal Canin Tiernahrung GmbH & Co. KG, Köln, Deutschland

^d Hills Pet Nutrition GmbH, Hamburg, Deutschland

3.1.2 Voruntersuchungen

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchungen mindestens 12 Stunden nüchtern.

3.1.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Bei der Anamnese wurde insbesondere auf Symptome geachtet, welche im Zusammenhang mit einer Hepatoenzephalopathie stehen. Außerdem wurde bei jedem Patienten sowohl eine allgemeine als auch spezielle klinische Untersuchung durchgeführt. Entsprechend ihrer Symptome erfolgte eine Einteilung der Patienten in Hepatoenzephalopathiegrade¹⁶² (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der Hepatoenzephalopathiegrade anhand klinischer Symptome¹⁶²

Hepatoenzephalopathiegrad	klinische Symptome
Grad 1	Teilnahmslosigkeit reduziertes Allgemeinbefinden Persönlichkeitsveränderungen Polyurie
Grad 2	Ataxie Desorientierung dranghaftes Laufen oder Manegebewegungen Kopfpresen Blindheit Persönlichkeitsveränderungen Ptyalismus Polyurie
Grad 3	Stupor Ptyalismus Krämpfe
Grad 4	Koma

3.1.2.2 Hämatologische Untersuchung

Bei allen Patienten wurde ein rotes Blutbild (Erythrozyten, Hämoglobingehalt, mittleres Erythrozytenvolumen (MCV), mittlere Hämoglobinkonzentration (MCHC), Hämatokrit) und ein weißes Blutbild (Leukozytengesamtzahl, Differentialblutbild) erstellt und die Thrombozytenzahl ermittelt. Die Erythrozytenzählung, die Bestimmung des Hämoglobingehaltes, der Erythrozytenindices und des

Hämatokritwertes sowie die Leukozyten- und Thrombozytenzählung erfolgte mit einem Blutanalysegerät^a, das Differentialblutbild wurde mittels mikroskopischer Handauszählung durch das klinikeigene Labor angefertigt. Tabelle 2 gibt die gemessenen hämatologischen Laborparameter inklusive der klinikeigenen Referenzbereiche wieder.

Tabelle 2: Parameter der hämatologischen Untersuchung, Abkürzungen, Maßeinheiten und klinikeigene Referenzbereiche

Parameter	Abkürzung	Maßeinheit	Referenzbereich
Erythrozytenzahl	RBC	$10^{12}/l$	5,5-8,5
Hämoglobingehalt	Hb	mmol/l	9,3-11,8
mittleres Erythrozytenvolumen	MCV	fl	67,0-80,0
mittlerer zellulärer Hämoglobingehalt	MCHC	mmol/l	18,6-22,3
Hämatokrit	Htk	l/l	0,40-0,55
Leukozytenzahl	WBC	$10^9/l$	6-12
Thrombozytenzahl	PLT	$10^9/l$	150-500

3.1.2.3 Blutchemische Untersuchung

Mittels des Autoanalyser Cobas Mira Plus^b wurden die Blutplasmakonzentrationen der in Tabelle 3 aufgeführten Organparameter gemessen.

Tabelle 3: Parameter der blutchemischen Untersuchung, Abkürzungen, Maßeinheiten, klinikeigene Referenzbereiche

Parameter	Abkürzung	Maßeinheit	Referenzbereich
Harnstoff	Hn	mmol/l	3,3-8,3
Ammoniak	NH ₃	μmol/l	≤ 59
Gesamtprotein	GP	g/l	60,0-80,0
Albumin	Alb	g/l	23,0-32,0
Globulin	Glob	g/l	28,0-48,0

3.1.2.4 Gallensäurenstimulationstest

Als Leberfunktionstest wurde die Gallensäurenkonzentration¹⁴ im Blutserum der Patienten nach einer Nüchternphase von mind. 12 h bestimmt (GS-0). Anschließend

^a Advia 120, Bayer AG, Leverkusen, Deutschland

^b Hoffmann-LaRoche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland

erfolgte eine intramuskuläre Injektion von 0,3 mg/kg KM Ceruletid^a und die Blutserumkonzentrationen an Gallensäuren wurde 30 min nach Injektion ermittelt (GS-30). Tabelle 4 gibt die Grenzwerte der Gallensäurenkonzentrationen vor und nach Stimulation an.

Tabelle 4: Gallensäurenkonzentrationen nach Nüchternphase und 30 Minuten nach Stimulation mit Ceruletid¹⁴

Gallensäuren nüchtern [$\mu\text{mol/l}$]	< 20
Gallensäuren nach 30 min [$\mu\text{mol/l}$]	< 32

3.1.2.5 Sonographische Untersuchung

Die sonographische Untersuchung erfolgte mit einem Powervision 7000 der Firma Toshiba^b. Mit einem Linearschallkopf der Frequenz 7,0 MHz wurde eine zweidimensionale Darstellung von Blase, rechter Niere, Milz, Leber mit Gallenblase, linke Niere durchgeführt. Danach erfolgte durch einen Sektorschallkopf der Frequenz 5,0 MHz bzw. 6,5 MHz eine Doppler-Untersuchung zur Shuntlokalisation und zur Ausmessung des Shuntdurchmessers. Die Untersuchung wurde mit einem Rekorder auf Videobänder aufgezeichnet und zusätzlich digital dokumentiert.

3.1.3 Medikamentelle Stabilisierung der Patienten

Patienten mit schwerer Symptomatik wurden zunächst zur Stabilisierung mittels Infusionen, Elektrolyt- und Säurehaushaltausgleich, Schleimhautschutz, spezieller Leberdiät (hill's l/d^c oder hepatic support^d), Lactulose^e, Antibiotika und teilweise Plasma- bzw. Vollbluttransfusionen, Rektalspülungen, fiebersenkender Medikamente, Entwurmung und Antiemetika stationär behandelt. Nach Besserung der Symptomatik wurden die Tiere nach Hause entlassen. Bei allen Patienten erfolgte für mindestens 4 Wochen eine strikte diätetische Versorgung (siehe oben)

^a Takus®, Pharmacia/Upjohn, Deutschland

^b Medical Systems GmbH Deutschland, Neuss, Deutschland

^c Hill's Pet Nutrition GmbH, Hamburg Hill's Pet Nutrition GmbH, Hamburg, Deutschland

^d Masterfoods GmbH, Verden/Aller, Deutschland

^e Bifiteral, Solvay, Hannover, Deutschland

und die Gabe von Lactulose (2 – 3 x täglich 0,2 – 0,5 ml/kg in Abhängigkeit von der Kotkonsistenz) sowie eine orale Magendarmschleimhautprotektion mittels Ranitidinhydrochlorid^a (2 x täglich 0,5 – 1 mg/kg). Ein Patient erhielt wegen einer gleichzeitig bestehenden Pulmonalklappenstenose zusätzlich eine Dauermedikation mit 2 x täglich 0,25 mg/kg Atenolol^b.

3.1.4 Kathetereingriff

3.1.4.1 Patientenvorbereitung und Narkose

Vor Beginn des Kathetereingriffes erfolgte eine Nahrungskarenz von mindestens 12 Stunden. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit der intravenösen Gabe von 0,05 mg/kg Acepromazin^c und 0,5 mg/kg L-Polamidon^d über einen periphervenösen Zugang. Zur Narkoseerhaltung wurde nach Intubation 1,5 - 1,7 %iges Isofluran^e in 50 %igem Sauerstoff verwendet. Die kontrollierte Beatmung der Patienten wurde anhand des endexpiratorischen CO₂-Gehaltes eingestellt. Anschließend wurden die Patienten in Rückenlage auf dem Tisch der Durchleuchtungsanlage fixiert, zur Erhaltung der Körpertemperatur lagen sie auf einem wassergefüllten Wärmekissen. In die rechte Vena jugularis externa wurde nach aseptischer Vorbereitung ein 6F Seldinger-Besteck^f eingeführt und fixiert. Aus dem zentralvenösen Blut wurde der Ausgangswert der aktivierten Clotting Zeit (ACT^g) bestimmt.

Der gesamte Eingriff wurde auf einer biplanen Röntgenanlage (Angiomax^h) durchgeführt. Die Interventionen wurden sowohl mit einem Videogerät auf Band als auch digital auf CD und auf Röntgenfilm (30 mm, 25 Bilder/sec) aufgezeichnet. Ein röntgendichtes Lineal auf dem Patienten bzw. die Markierungen des

^a Zantic 100, Glaxo Wellcome GmbH&Co., Bad Oldesloe, Deutschland

^b Tenormin® 25, AstroZeneca GmbH, Wedel, Deutschland

^c Vetranquil 1%, SANOFI-CEVA, Düsseldorf, Deutschland

^d Polamivet, Intervet, Unterschleißheim, Deutschland

^e Isoflo®, Abott Laboratories Ltd., Queenborough, Kent, Great Britain

^f Check-Flow performer Einführungsset mit Van Andel Dilatator, RCFNP-6.0-18-7.5-VAD2.5, Cook Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland

^g HR-ACT (high range activated clotting time cartridges) und ACT-Gerät; Medtronic, Minneapolis, USA

^h General Electric CGR, Frankfurt/Main, Deutschland

Angiographiekatheters dienten als Größenmaß zur Korrektur des Vergrößerungseffektes der Röntgenanlage. Die Überwachung der Coil-Implantation erfolgt in ventrodorsaler Ebene.

Während der gesamten Narkosedauer erfolgte bei allen Patienten eine nichtinvasive Überwachung des Blutdruckes mittels Oszillometrie^a. Die Körperinnentemperatur, die Pulsplethysmographie und das EKG wurden kontinuierlich überwacht. Die Patienten erhielten eine Vollelektrolytinfusion mit einem 5 %igen Glucoseanteil (10 ml/kg/h), welche entsprechend der zweistündigen Blutanalysen des Glukosespiegels (Accutrend alpha^b), der Elektrolyte Natrium, Kalium und ionisiertes Calcium (AVL 9189 Electrolyte Analyzer^c), der Blutgase, der Basenabweichung und des Hämoglobingehaltes (AVL OMNI^d) gesteuert und gegebenenfalls ausgeglichen wurde.

3.1.4.1.1 Ungeblockte Angiographie und hämodynamische Messungen

Ein 4 F endoffener Katheter^e mit Cobra-Konfiguration wurde durch das Einführbesteck (siehe 3.1.4.1) eingebracht und mittels eines 0,025 inch Führungsdraht^f mit J-förmiger Spitze von der Vena cava caudalis bzw. Vena azygos dextra ausgehend durch den Shunt bis in die Vena portae oder die Vena mesenterica platziert. Es erfolgte eine Angiographie der Pfortader per Handinjektion von etwa 1 ml/kg Kontrastmittel (Conray 70^g) über den 4 F endoffenen Cobra-Katheter. Die Aufzeichnung der Angiographie erfolgte mit 25 Bildern/Sekunde ohne Subtraktionstechnik.

Anhand dieser Angiographie erfolgten die Beurteilung der Shuntmorphologie und des ungeblockten Shuntdurchmessers. Der Entwicklungsgrad der intrahepatischen Pfortadergefäße wurde entsprechend den Angaben aus einer Publikation über die Auswertung der Gefäßausbildung beim intrahepatischen portosystemischen Shunt

^a Vet/BP 6000, Sensor Devices Inc., Waukesha, Wi, USA

^b Boehringer Mannheim, Mannheim, Deutschland

^c AVL, Bad Homburg, Deutschland

^d AVL, Bad Homburg, Deutschland

^e Radiofocus, Cobra II, 4F, 65 cm, Terumo Deutschland GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland

^f Radiofocus, Guide Wire M, RF-PA25153M, Terumo Europe N.V., Leuven, Belgien

^g Mallinckrodt Hennef, Hennef Sieg, Deutschland

semiquantitativ in vier Grade eingestuft²¹⁶. Es wurde der jeweils maximal ausgebildete PA-Grad angegeben.

PA-Grad 1: keine Pfortaderäste, maximal leichte Ausbeulung in der PA als Ursprung der Pfortaderäste sichtbar

PA-Grad 2: Stammgefäß der Pfortaderäste sichtbar

PA-Grad 3: deutliche Aufzweigung der Pfortaderäste

PA-Grad 4: feine Aufzweigung der Pfortaderäste mit Gewebeanfärbung des Leberparenchyms

Anschließend wurde ein 0,018 inch Führdraht durch den 4 F endoffenen Cobra-Katheter eingeführt und ein Seitenarm-Adapter an den Katheter konnektiert. Über den Seitenarm-Adapter des Einführungsbesteckes wurde der Druck in der Vena cava cranialis (VCCr) und über den Seitenarm-Adapter des Pfortaderkatheters wurde der Druck in der Pfortader (PA) mittels wassergefüllten Steigrohrsystems^a gemessen und simultan der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz registriert. Zum Ausschluss von Ungenauigkeiten bei der Nullpunktfestlegung wurde die Druckmessung so kalibriert, dass der initiale Druck in der VCCr bei 2,5 cm H₂O lag.

3.1.4.2 Geblockte Angiographie und Messungen

Der 4 F endoffene Katheter wurde dann über den erneut eingeführten Draht gegen einen 5 F Ballon-Wedge-Katheter^b getauscht. Durch Füllung des Ballons mit verdünntem Kontrastmittel (Verhältnis 1:3) wurde der Shunt komplett geblockt und eine erneute Handangiographie (siehe oben) der Pfortader über den Seitenarm-Adapter des Ballonwedgekatheters durchgeführt.

Anhand dieser Angiographie wurde der Grad der Pfortaderaufzweigung wie oben genannt beurteilt. Unabhängig vom Aufzweigungsgrad wurde der Pfortaderdurchmesser kranial und kaudal des Shunts verglichen und die Pfortader

^a Medifix®, B.Braun, Melsungen, Deutschland

^b Balloon Wedge Pressure Catheter, AI-07124 Arrow Deutschland GmbH, Erding, Deutschland

als hypoplastisch bezeichnet, wenn der kraniale Anteil weniger als die Hälfte des kaudalen Anteils betrug.

Nach etwa dreiminütiger Shuntblockade erfolgte eine erneute Druckmessung in VCCr und PA sowie simultan die Messung des Blutdruckes und der Herzfrequenz. Während der Blockung des Shunts erfolgte eine retrograde Kontrastmittelinjektion über den Shunt in den Pfortaderkreislauf. Beim langsamen Ablassen des Ballons wurde der erste Fluss von Kontrastmittel durch den Shunt in die VCCa bzw. Vena azygos dextra registriert und der Ballondurchmesser zu diesem Zeitpunkt gemessen. Dieser wird im Folgenden als geblockter Shuntdurchmesser bezeichnet. Diese Angiographie wurde mit 50 Bildern/Sekunde dokumentiert und simultan in zwei Ebenen aufgezeichnet.

3.1.4.3 Kriterien zur vollständigen Verschließbarkeit

Im geblockten Zustand wurde als direktes Anzeichen einer portalen Hypertension ein PA-Druck > 20 cm H₂O bzw. ein Anstieg des PA-Druck von > 10 cm H₂O gewertet. Bei niedrigerem PA-Druck galten folgende Kriterien als indirekter Hinweis auf eine portale Hypertension: Druckabfall in der VCCr um > 1 cm H₂O, Abfall des systolischen arteriellen Blutdruckes > 10 mm Hg und Anstieg der Herzfrequenz um > 10 Schläge pro Minute. War keines der 5 Kriterien erfüllt, so wurde der Shunt in Übereinstimmung mit der Literatur^{21,83,129,231} als komplett verschließbar eingestuft.

3.1.4.4 Coil-Embolisation

3.1.4.4.1 Coilformen und -modifikationen

Es wurden Metallspiralen mit Polyesterfasern der Stärken 0,035 inch und 0,038 inch verwendet. Eingesetzt wurden sowohl Coils mit gleichbleibendem Windungsdurchmesser (sogenannte Gianturco-Coils^a aus Edelstahl) als auch Coils mit abnehmendem Windungsdurchmesser (sogenannte Tornadocoils^b aus Platin).

^a MWCE Coils, Cook Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland

^b MWCE-Tornado, Cook Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland

Die Coilstärke, die Coilkonfiguration, der Windungsdurchmesser und die Anzahl der Windungen der in der Studie verwendeten Coils ist in Tabelle 5 angegeben.

Tabelle 5: Übersicht der in der Studie verwendeten Coils mit Angabe des Coil-Types, der Firmenbezeichnung und der dazugehörigen Coil-Stärke, Coil-Länge, Windungsdurchmesser und Windungsanzahl

Coil-Typ	Abkürzung	Stärke (inch)	Länge (cm)	Windungsdurch- messer (mm)	Windungs- anzahl*
Gianturco-Coil	G-38-12	0,038	8	12	2,1
Gianturco-Coil	G-38-10	0,038	15	10	4,8
Tornado-Coil-38	T-38-10/3	0,038	15	10-3	7,0
Tornado-Coil-35	T-35-10/3	0,035	15	10-3	7,0

* errechnet

Die ursprünglich freien Metallspiralen wurden am distalen Ende von Hand so ausgezogen, dass ein ca. 5 mm langes Gewinde entstand, mit dem sie durch drei Umdrehungen an das Gewinde eines Führdrahtes^a fixiert werden konnten. Der Führdraht besaß eine innere Seele, womit die Coils vor Einführung in den Katheter und bei Manipulationen im Gefäßsystem vollständig gestreckt wurden.

3.1.4.4.2 Coilauswahl

Der geblockte Shunt Durchmesser bestimmte die Größe und die Anzahl der primär zu implantierenden Coils (siehe Tabelle 6). Der Coildurchmesser musste mindestens 2 mm größer sein als der geblockte Shunt Durchmesser.

Tabelle 6: Auswahl der Coils gemäß des geblockten Shunt Durchmessers

Shunt Durchmesser	1. Coil	2. Coil	3. Coil
< 5 mm	T-35-10/3		
< 6 mm	T-38-10/3	T-35-10/3	
< 7 mm	G-38-10	T-35-10/3	
≥ 7 mm	G-38-12	G-38-10	T-35-10/3

^a TDS-110-PDA, Cook Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland

3.1.4.4.3 Coil-Implantation und Heparintherapie

Unmittelbar vor Beginn der Coil-Implantation wurde den Patienten 100 IE/kg unfraktioniertes Heparin^a über den in der Pfortader befindlichen Katheter direkt in die Pfortader verabreicht und eine kontinuierliche intravenöse Heparinabgabe von 25 IE/kg/h mittels Perfusor^b gestartet. Lag nach 5 Minuten die ACT noch nicht über dem 1,5 fachen des Ausgangswertes, so wurden je nach Wert 50 - 100 IE/kg Heparin intravenös nachdosiert. Bei einem Hund wurde aufgrund eines Defektes am ACT Gerät die Messung der partiellen Thromboplastinzeit^c (aPTT) als Referenzwert benutzt und hier ebenso das 1,5 fache des Ausgangswertes angestrebt.

Die Coil-Implantation erfolgte schrittweise durch einen 4 F endoffenen Katheter^d. Der am Führdraht fixierte Coil wurde in gestreckter Form durch den Katheter bis an dessen Spitze vorgeschoben und durch Rückzug der Seele und langsames Vorschieben des Führungsdrahtes allmählich in seine spiralisierte Form überführt und im Shuntgefäß platziert. Die Freisetzung des Coils erfolgte durch Drehen des Führdrahtes und somit Lösen des Gewindes. Es schloss sich eine zehnminütige Wartezeit an, um den stabilen Halt des Coils im Shunt zu überprüfen. Nach Implantation der in Tabelle 5 genannten Coils erfolgte, wenn möglich, eine erneute Sondierung der Pfortader mit Druckmessung und Angiographie.

Gegebenenfalls wurden zusätzlich Tornado Coils der Stärke 0,035 inch (T-35-10/3) implantiert, um einen portocavale Druckdifferenz zwischen 10 und 15 cm H₂O und eine Reduktion des Shuntflusses zu erzielen.

Nach der letzten Coil-Implantation wurde nochmals eine Sondierung der PA versucht, um eine abschließende Portographie und Druckmessung durchführen zu können. War dies nicht erfolgreich, wurde eine Kontrastinjektion in die VCC in der Nähe der Shuntmündung durchgeführt.

^a Liquemin N 25000, Hoffmann-LaRoche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland

^b Perfusor® Secura, B.Braun, Melsungen, Deutschland

^c Amelung-Coagulometer KC4A, H.Amelung GmbH, Lemgo, Deutschland

^d Radiofocus®, Cobra II, 4F, 65 cm, Terumo Deutschland GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland

Zu Ende des Eingriffes wurden alle Katheter entfernt und das 6 F Einführbesteck in der Vena jugularis externa gegen einen 8 F doppelumigen zentralen Venenkatheter^a ausgetauscht. Die Dauer des Kathetereingriffes ab dem Zeitpunkt des Gefäßzuganges bis zum Narkoseende wurde registriert.

3.1.4.5 Postoperative gerinnungshemmende Therapie

Postoperativ wurde die kontinuierliche intravenöse Heparintherapie mit 25 IE/kg/h fortgeführt, zusätzlich erhielten die Patienten alle 8 Stunden 200 IE/kg subkutan. In den ersten 48 Stunden nach dem Eingriff wurde alle 4 Stunden und danach alle 8 Stunden die ACT gemessen. Entsprechend den Werten der ACT wurden die intravenöse Heparintherapie modifiziert durch die Gabe von Bolusinjektionen (50 - 100 IE/kg) innerhalb der ersten 12 Stunden nach dem Eingriff und durch schrittweise Anpassung um je 6,25 IE/kg/h der kontinuierliche Gabe während des gesamten Zeitraumes, so dass sich die ACT möglichst beim 1,5 bis 2,0 fachen des Ausgangswertes befand. Bei einem Patienten erfolgte wie oben bereits erwähnt das Monitoring über die aPTT.

Die kontinuierliche intravenöse Heparinzufuhr wurde bei allen Patienten für mindestens 24 Stunden aufrechterhalten, fortgeführt wurde sie, wenn bei den täglichen sonographischen Kontrollen eine Verstärkung des Aszites festgestellt wurde. Die subkutane Heparintherapie wurde mindestens 24 Stunden über die intravenöse Therapie hinaus in konstanter Dosis eingesetzt und erst beendet, wenn sonographisch kein Aszites mehr nachweisbar war. Ein frühzeitiger Abbruch der Heparintherapie erfolgte beim Auftreten von deutlichen Blutungen.

3.1.4.6 Postoperatives Management

Nach der Narkoseausleitung erfolgte eine laterolaterale und eine ventrodorsale Röntgenaufnahme^b zur Überprüfung der Coillage. Über 48 Stunden wurden kontinuierlich Herzfrequenz mittels Elektrokardiogramm (Dinamap-

^a 2-Lumen Set Magdeburg, UM-12802-EK.1, Arrow Deutschland GmbH, Erding, Deutschland

^b ASTARX; XSTAR-14, Comet, Liebfeld-Bern, Schweiz

Überwachungsmonitor^{a)} und der arterielle Blutdruck mittels nicht invasiver oszillometrischer Messung (SDI^{b)}) kontrolliert, eine Messung des zentralen Venendruckes anhand einer wassergefüllten Messlatte^{c)} durchgeführt und die Körpertemperatur gemessen. Abhängig vom Zustand des Patienten wurden alle 2 bis 4 Stunden die Blutgase^{d)}, die Elektrolyte (Kalium, Natrium, ionisiertes Calcium)^{e)}, der Hämoglobingehalt^{f)}, der Hämatokrit^{g)}, der Proteingehalt^{h)} im Blut, der Blutzuckerⁱ⁾ und die ACT^{j)} (bzw. aPTT) bestimmt. Die Patienten erhielten eine Dauertropfinfusion mit Vollelektrolytlösung und Glukose per Infusomat^{k)}, an dem die anfängliche Infusionsgeschwindigkeit mit 10 ml/kg/h eingestellt und dann anhand des zentralen Venendruckes reguliert wurde. Wenn nötig, wurde die Infusion an veränderte Parameter der Blutuntersuchung angeglichen und ggf. für eine ausreichende Wärmezufuhr gesorgt. Bei einem Hämoglobingehalt unter 4,5 mmol/l erhielten die Patienten Erythrozytenkonzentrat (10 ml/kg) und bei einem Gesamtprotein von unter 30 g/l wurde fresh frozen Plasma (20 ml/kg) verabreicht. Eine gleichzeitige Erniedrigung des Hämoglobins und des Gesamtproteins wurde eine durch eine Vollbluttransfusion (20 ml/kg) ausgeglichen. Die Urinproduktion wurde ebenfalls kontrolliert und gegebenenfalls mit einem Diuretikum (Furosemid^{l)} 0,1 – 0,2 mg/kg) angeregt. Die Tiere erhielten zur antibiotischen Abdeckung zunächst über 4 Tage 3 x täglich 10 bis 20 mg/kg Amoxycillin/Clavulansäure intravenös^{m)}, dann über weitere 4 Tage 2 x täglich dieselbe Kombination peroralⁿ⁾. Zusätzlich wurden sie über 10 Tage mit einem Säureblocker versorgt (2 x täglich 0,5 - 2,0 mg/kg

^{a)} Critikon Dinamap™ Plus Viital Signs Monitor, Johnson&Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Deutschland

^{b)} Vet/BP 6000 Sensor Devices Inc., Waukesha, Wi, USA

^{c)} Medifix®, B.Braun, Melsungen, Deutschland

^{d)} AVL OMNI™, AVL, Bad Homburg, Deutschland

^{e)} AVL 9189 Electrolyte Analyzer, AVL, Bad Homburg, Deutschland

^{f)} AVL OMNI™, AVL, Bad Homburg, Deutschland

^{g)} Hämatokrit 24, Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Deutschland

^{h)} Handrefraktometer HRMT 18 TC, A.Krüss Optronic GmbH, Hamburg, Deutschland

ⁱ⁾ Accutrend® alpha, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Deutschland

^{j)} HR-ACT (high range activated clotting time cartridges) mit ACT-Gerät Medtronic, Minneapolis, USA

^{k)} IVAC 531 Infusion pump, Ivac corporation, San Diego, California, USA

^{l)} Diamzon, Intervet, Unterschleißheim, Deutschland

^{m)} Augmentan, Gaxo Smith Kline GmbH&Co. KG, München, Deutschland

ⁿ⁾ Synulox, Pfizer GmbH, Karlsruhe, Deutschland

Ranitidinhydrochlorid^a intravenös bzw. peroral). Ab dem 1. Tag postoperativ erhielten die Patienten zusätzlich zur intravenösen Versorgung eine kleine Menge Leberdiätfutter (Hill's I/d^b oder hepatic support^c).

Am Tag des Kathetereingriffes erfolgte etwa 8 Stunden nach der Coil-Implantation eine Ultraschallkontrolle^d. Dabei wurde das Vorhandensein von Aszites entsprechend einer Publikation⁴² semiquantitativ in drei Grade eingestuft.

- Grad 1** = geringgradiger Aszites; Flüssigkeit sichtbar am kranialen Blasen- oder linken Nierenpol bzw. zwischen Milz und Bauchwand oder zwischen den Leberlappen
- Grad 2** = mittelgradiger Aszites; frei flotierende Darmschlingen
- Grad 3** = hochgradiger Aszites; erhöhte Abdominalspannung

Die Coilposition und der Restshunt wurden geprüft und die Flussgeschwindigkeit in Pfortader, VCCa und ggf. dem Shunt wurden gemessen. Die Untersuchung wurde digital und auf Videoband aufgezeichnet. Diese Untersuchung fand in gleicher Weise am ersten und zweiten Tag nach dem Eingriff und dann täglich bis zum 7. Tag nach der Intervention statt, wenn am Vortag noch Aszites oder ein Restshunt detektierbar war.

Der Entlassungszeitpunkt lag frühestens am 7. Tag und ggf. später, wenn noch Aszites bestand. Nach Entlassung erhielten die Patienten weiterhin wie vor dem Eingriff Leberdiät, Lactulose und Magendarmschleimhautprotektion. 6 Wochen nach dem Eingriff wurde die Schleimhautprotektion abgesetzt und die Tiere wurden allmählich auf normales Futter umgestellt.

3.1.5 Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten

3 Monate nach dem Kathetereingriff wurden die Patienten nüchtern zu einer Anamneseerhebung und einer klinischen Untersuchung einbestellt. Außerdem wurde eine Doppler-sonographische Untersuchung (siehe Kapitel 3.1.4.6) zur Beurteilung

^a Zantic 100, Glaxo Wellcome GmbH&Co., Bad Oldesloe, Deutschland

^b Hill's Pet Nutrition GmbH, Hamburg Hill's Pet Nutrition GmbH, Hamburg, Deutschland

^c Masterfoods GmbH, Verden/Aller, Deutschland

^d Powervision 7000, Toshiba, Medical Systems GmbH Deutschland, Neuss, Deutschland

des Shuntverschlusses durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine angiographische Darstellung der Pfortader.

3.1.5.1 Kontrollangiographie

3.1.5.1.1 Patientenvorbereitung

Die Patienten wurde in der unter Kapitel 3.1.4.1 beschriebenen Form vorbereitet und narkotisiert, zusätzlich wurde die Haut im Bereich von Sternum bis Beckenboden aseptisch versorgt und die Tiere wurden in Rückenlage auf dem Tisch der Röntgenanlage^a fixiert. Die intraoperative Überwachung schloss die kontinuierliche EKG-Überwachung, die nichtinvasive Blutdruckmessung^b, die Kontrolle der Körpertemperatur und die linguale Sauerstoffsättigungsmessung ein. Alle Patienten erhielten eine intravenöse Antibiose (Amoxicillin/Clavulansäure 20 mg/kg), diese wurde peroral in einer Dosierung von 3 x täglich 20 mg/kg über fünf Tage fortgesetzt. Die Tiere wurden während der Narkose mit einer glukoseangereicherten Vollelektrolytlösung (10 ml/kg/h) infundiert.

3.1.5.1.2 Perkutane direkte Portographie über Milzvene

Bei Patienten ≥ 5 kg wurde eine perkutane Portographie über die Milzvene durchgeführt. Am 7 MHz Sektorschallkopf des Ultraschallgerätes^c wurde eine Punktionsführhilfe^d befestigt und sonographisch die Milz und ihre Venen untersucht. Unter Ultraschallkontrolle wurde eine 10 cm lange Punktionsnadel mit Mandrin^e durch die Bauchdecke und das Milzgewebe bis in eine Milzvene eingeführt. Der korrekte Sitz der Punktionskanüle im Gefäß wurde nach der Entfernung des Mandrins durch Aspiration von Blut überprüft. Danach wurde ein 0,018 inch Draht^f bis in die Pfortader

^a Angiomax, General Electric CGR, Frankfurt/Main, Deutschland

^b Vet/BP 6000 Sensor Devices Inc., Waukesha, WI, USA

^c Toshiba Powervision 7000, Toshiba Medical Systems GmbH Deutschland, Neuss, Deutschland

^d UAGS 004A, Toshiba Medical Systems GmbH Deutschland, Neuss, Deutschland

^e 0,90 x 100 mm LOT 0145, Unimed, Lausanne, Schweiz

^f 0,018`` ST FLEXY, Schneider, Bülach, Schweiz

eingeführt und anschließend die Nadel entfernt. Über den Draht wurde ein 3 F Katheter^a in die Milzvene bzw. bis in den Pfortaderstamm gelegt.

3.1.5.1.3 Splenoportographie über das Milzparenchym

Bei Patienten < 5 kg wurde eine indirekte Portographie über das Milzgewebe vorgenommen. Unter Ultraschallkontrolle^b wurde ein Venenverweilkatheter^c schräg ins Milzgewebe punktiert und die Kontrastmittelinjektion ins Milzgewebe vorgenommen.

3.1.5.1.4 Direkte Portographie über Jejunalvene

Bei Patienten, bei denen keine perkutane Portographie möglich war, wurde eine direkte Portographie über eine Jejunalvene durchgeführt. Nach Eröffnen der Bauchdecke durch einen ca. 3 cm langen Einschnitt wurde eine Dünndarmschlinge hervorgelagert und eine Jejunalvene mittels Venenverweilkatheter^d punktiert. Über diesen wurde ein 3 F Katheter^e in Seldinger-Technik bis in eine Mesenterialvene bzw. die Pfortader eingeführt. Nach der Angiographie wurde das Gefäß proximal und distal der Punktionsstelle abgebunden und die Bauchhöhle wieder verschlossen.

3.1.5.1.5 Direkte Portographie nach retrograder Shuntsondierung

Bei den Patienten, bei denen die vorangegangene Ultraschalluntersuchung (siehe 3.1.4.6) noch ein deutlich offenes Shuntgefäß zeigte, erfolgte eine direkte Portographie über einen Zugang über die Vena jugularis externa mit anschließender retrograden Shuntsondierung. Dabei wurde die intraoperative Überwachung, die Shunkatheterisierung, die Angiographien und Druckmessungen (ohne Ballonwedgekatheter) in gleicher Weise wie bei der ersten Coil-Implantation vorgenommen (siehe Kapitel 3.1.4.1 bis 3.1.4.1.1).

^a Hydrocath Arterial Catheter 20G, 20 cm, Becton Dickinson, Singapur

^b Toshiba Powervision 7000, Medical Systems GmbH Deutschland, Neuss, Deutschland

^c Kliniject-V Venenverweilkanüle aus FEP mit Zuspritzport, G20, 1,0 x 32 mm, Klinika Medical GmbH, Usingen, Deutschland

^d Kliniject-V Venenverweilkanüle aus FEP mit Zuspritzport, G22, 0,9 x 25 mm, Klinika Medical GmbH, Usingen, Deutschland

^e Hydrocath Arterial Catheter 20G, 20 cm, Becton Dickinson, Singapur

3.1.5.1.6 Angiographie

Die Angiographie erfolgte auf einer biplanen Durchleuchtungsanlage durch Injektion von ca. 1 ml/kg eines jodhaltigen Kontrastmittels (Conray 70^a) über den 3 F Katheter bzw. Venenverweilkatheter in die Portader bzw. zuführende Milzvene/Mesenterialvene und wurde mittels Videobänder, auf Röntgenfilmen (30 mm, 25 Bilder/sec) und digital dokumentiert.

Es wurden die Coillage, die Aufzweigung der intrahepatischen Pfortaderäste (siehe Kapitel 3.1.4.1.1) und das Vorhandensein eines Restshunts beurteilt. Letzterer wurde wie folgt eingeteilt:

Grad 0 = Kompletverschluss

Grad 1 = Shunt färbt sich geringer als die intrahepatischen Pfortaderäste

Grad 2 = Shunt färbt sich gleich wie die intrahepatischen Pfortaderäste

Grad 3 = Shunt färbt sich stärker als die intrahepatischen Pfortaderäste

3.1.5.1.7 Druckmessung

Anschließend wurde über den in der Milzvene/Mesenterialvene bzw. Pfortader liegenden Katheter der Pfortaderdruck per Wassersäule^b bestimmt. Ebenso wurde der zentrale Venendruck über einen in der Vena jugularis externa befindlichen Katheter^c gemessen.

3.1.5.1.8 Nachsorge

Der Katheter wurde entfernt, bei Punktion der Milzvene bzw. Milzvenenparenchyms wurde über 6 h ein Verband um das Abdomen angelegt und die Tiere bis zum Aufwachen aus der Narkose per EKG-, Temperatur- und Blutdrucküberwachung kontrolliert. Einen Tag nach dem Eingriff wurde nochmals Abdomen und vor allem die Milz sonographisch auf Blutungshinweise und Hinweise auf Verschluss der Milzvenen untersucht.

^a Mallinckrodt Hennef, Hennef Sieg, Deutschland

^b Medifix®, B.Braun, Melsungen, Deutschland

^c Vygonflex pur, 1,2 x 1,7 mm, 35 cm, Vygon GmbH & Co.KG, Aachen, Deutschland

3.1.5.2 Leberfunktionstest

Zur Überprüfung der Leberfunktion wurde am Folgetag nach der Portographie eine Ammoniakbestimmung durchgeführt. Zunächst wurde den nüchternen Patienten 1,2 ml EDTA-venöses Blut zur Bestimmung des Ausgangswertes an Ammoniak ($\text{NH}_3\text{-0}$) entnommen. Bei Patienten mit basalem Ammoniakgehalt innerhalb des Referenzbereiches wurde dann ein Ammoniakbelastungstest durchgeführt. Dazu erhielten die Tiere peroral 100 mg/kg Ammoniumchlorid (als 10 % Lösung) und 30 min später erfolgte erneut eine Blutentnahme zur Ammoniakbestimmung ($\text{NH}_3\text{-30}$). Die Bestimmung wurde mittels Autoanalyzer Cobas Mira Plus^a durchgeführt. Anschließend wurden die Tiere nach Hause entlassen.

Referenzwerte Ammoniakbelastungstest²⁶:

Ammoniak Basalwert $\text{NH}_3\text{-0}$: $\leq 59 \mu\text{mol/l}$

Ammoniak Stimulationswert $\text{NH}_3\text{-30}$: $\leq 100 \mu\text{mol/l}$

3.1.5.3 Weitere Kathetereingriffe mit Coil-Embolisation

Patienten mit einem sonographisch (siehe Kapitel 3.1.5) und angiographisch (siehe Kapitel 3.1.5.1.5) nachgewiesenen Restshunt wurden einer weiteren Coil-Embolisation unterzogen. Dabei entsprachen die Voruntersuchungen, die Durchführung der Coil-Embolisation, die Nachsorge und die Kontrollen weitgehend dem Vorgehen beim Ersteingriff (siehe Kapitel 3.1.4). Folgende Änderungen des obigen Protokolls wurden vorgenommen:

- Zugang über die Vena jugularis externa oder über die Vena jejunalis
- keine Shuntblockade durch Ballonwedgekatheter
- konsekutive Implantation von Tornadocoils der Stärke 0,035 inch (T-35-10/3) bis zum möglichst vollständigen angiographischen Verschluss des Shunts
- keine gerinnungshemmende Therapie

^a Hoffmann-LaRoche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland

3.1.6 Long time Follow-Up

12 Monate nach der letzten Coil-Intervention erfolgte eine erneute Einbestellung der Patienten. Es wurde eine Anamnese, klinische Untersuchung, sonographische Untersuchung und ein Ammoniakbelastungstest durchgeführt.

3.1.7 Begriffsbestimmungen

Innerhalb der Auswertung wurden folgende Begriffsdefinitionen benutzt:

Major Komplikationen: Tödliche oder potentiell lebensbedrohliche Ereignisse, insbesondere klinisch manifeste portale Hypertension, generalisierte Krampfanfälle, systemische Blutungen und Coil-Dislokation nach dem Eingriff.

Minor Komplikationen: Nicht lebensbedrohlichen Ereignisse wie Aszites ohne klinische Anzeichen einer portalen Hypertension, milde neurologische Symptome (z.B. Ataxie), milde respiratorische Symptome, lokale Blutungen am Zentralen Venenkatheter oder den Heparininjektionsstellen und Coil-Dislokation während des Eingriffes.

Erfolg des Eingriffs: Einengung des Shunts mittel Coils und Überleben der postoperativen Phase bis einen Monat nach dem Eingriff.

Funktioneller Verschluss: Befund eines normalem Ammoniak-Toleranztestes.

Kompletter Verschluss: Shuntverschluss in der Portographie.

3.1.8 Statistik

Aufgrund der geringen Probandenzahl erfolgte eine beschreibende Statistik. Kontinuierliche Merkmale wurden auf Normalverteilung getestet und ggf. als Mittelwert und Standardabweichung oder als Median und Messwertbereich angegeben und in Punktdiagrammen graphisch dargestellt. Die Tests zum Vergleich von Daten sind im Ergebnisteil jeweils angegeben. Die statistische Aufarbeitung

erfolgte mit Hilfe eines Softwareprogramms^a. Ein p-Wert $\leq 0,05$ galt als statistisch signifikant.

^a GraphPad Prism 5, GraphPad Software, Inc., San Diego, USA

3.2 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Studie vorgestellt.

3.2.1 Patienten

In Tabelle 7 sind die Patientendaten im Detail aufgeführt.

Tabelle 7: Patientendaten von 18 Hunden mit portosystemischem Shunt: Angabe von Rasse, Geschlecht, Alter und Körpergewicht bei Erstvorstellung sowie Alter und Körpergewicht beim ersten Eingriff

Nr.	Rasse	Ge- schlecht	Alter Vorstellung (Mo)	Alter Eingriff (Mo)	KGW Vorstellung (kg)	KGW Eingriff (kg)
1	Yorkshire Terrier	M	18,3	22,1	3,0	3,5
2	WHWT	M	5,5	7,2	5,5	6,5
3	Zwergschnauzer	M	3,2	5,6	2,4	4,0
4	Yorkshire Terrier	W	8,9	11,0	2,2	2,2
5	WHWT	W	18,5	20,3	6,4	7,1
6	Bolonka Zwetna	W	5,6	8,7	1,8	2,0
7	Yorkshire Terrier	M	36,7	40,4	1,9	2,7
8	JRT	M	16,6	21,3	5,0	5,7
9	Cairnterrier	W	3,8	7,8	3,5	8,0
10	Rauhaar Dackel	W	11,0	11,8	5,1	5,0
11	WHWT	M	9,6	10,7	6,5	7,5
12	Deutscher Jagdterrier	M	4,8	5,7	7,0	8,0
13	Yorkshire Terrier	M	3,9	5,0	2,2	2,8
14	WHWT	W	9,2	11,7	7,5	6,8
15	Yorkshire Terrier	W	4,5	7,3	2,0	3,0
16	JRT	M	23,7	25,7	6,0	6,0
17	Yorkshire Terrier	W	78,6	80,5	5,3	5,6
18	Yorkshire Terrier	M	4,0	7,3	1,3	1,5
	Bereich		3,2 – 78,6	5,0 – 80,5	1,3 – 7,5	1,5 – 8,0
	Median/MW ± SD		9,1	10,9	4,14 ± 2,08	4,88 ± 2,20

WHWT = West Highland White Terrier; JRT = Jack Russel Terrier; KGW = Körpergewicht;
M = männlich; W = weiblich; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Die betroffenen Hunde gehörten unterschiedlichen Rassen an, die dominierende Rasse war der Yorkshire Terrier (n=7) gefolgt vom West Highland White Terrier (n=4). 9 Tiere waren männlichen und 9 Tiere weiblichen Geschlechts. Das Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und Diagnosestellung lag zwischen 3,2 und 78,6 Monaten (Median 9,1), zum Zeitpunkt des 1. Eingriffes waren die Hunde zwischen

5,0 und 80,5 Monate (Median 10,9) alt. Das Körpergewicht der Tiere lag bei der Erstvorstellung zwischen 1,3 und 7,5 kg ($4,14 \pm 2,08$) und beim 1. Eingriff zwischen 1,5 und 8,0 kg ($4,88 \pm 2,20$).

3.2.2 Voruntersuchung

3.2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Alle Patienten zeigten zum Zeitpunkt der 1. Vorstellung gemäß des Vorberichtes klinische Symptome, welche seit 0,1 – 10,7 Monaten (Median 2,1) bestanden. Sie waren zwischen 2,1 – 74,7 Monate (Median 4,3) alt, als erstmalig eine klinische Symptomatik auftrat.

Die nachfolgende Auflistung gibt die anamnestisch erhobenen klinischen Symptome mit ihrer Häufigkeit nach Organsystem geordnet an.

Zentrales Nervensystem

Ataxie	n=10
Wandlaufen	n=5
phasenweise nicht ansprechbar	n=4
Orientierungslosigkeit	n=3
Kopfdrücken	n=2
Kreisbewegungen	n=2
Aggressivität	n=2
Opisthotonus	n=1
Drangwandern	n=1

Gastrointestinaltrakt

Vomitus	n=14
Anorexie	n=6
schlechte Gewichtszunahme	n=4
Diarrhoe	n=3
erhöhte Leberwerte festgestellt	n=3
schmerzhaftes Abdomen	n=3
Meläna	n=2
Allotriophagie	n=1
Polyphagie	n=1

Urogenitaltrakt

Polydipsie	n=8
Polyurie	n=4
rezidivierende Zystitis	n=3
Nykturie	n=1

Haut/Haare

starker Körpergeruch	n=1
Fellveränderungen	n=1
rezidivierende Hautentzündung	n=1

Atmungstrakt

Husten	n=4
Verschärftes Atemgeräusch	n=3
Dyspnoe	n=1
Schniefen	n=1

Gesamtorganismus

Apathie	n=15
Leistungsabfall	n=12
Unruhe	n=6
Hypersalivation	n=4
Zittern	n=3
schlechtes Sehen	n=3
Schreien	n=2
rezidivierende Ohrentzündung	n=2
Ängstlichkeit	n=1
Stimmverlust	n=1
schlechtes Hören	n=1
Schluckauf	n=1
Augenausfluss	n=1

Gemäß der Einteilung nach Rothuizen¹⁶² zeigten vorberichtlich 17 von 18 Patienten unterschiedliche Grade einer Hepatoenzephalopathie (Grad 1 n=4, Grad 2 n=10, Grad 3 n=3).

Zusätzlich zu den oben genannten anamnestisch erhobenen Symptomen ergab die klinische Untersuchung bei 10/18 Hunden einen deutlich reduzierten Ernährungszustand. 3/9 männliche Tiere waren Kryptorchiden.

Die medikamentelle und diätetische Stabilisierungsphase zwischen der ersten Vorstellung in der Klinik und Beginn der ersten Katheterintervention dauerte zwischen 0,8 bis 4,7 Monaten ($2,44 \pm 1,15$). Das Körpergewicht der Patienten betrug zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung 1,3 bis 7,5 kg ($4,14 \pm 2,08$) und zum Zeitpunkt

der ersten Katheterintervention 1,5 bis 8,0 kg ($4,88 \pm 2,20$). Die Gewichtszunahme während der Stabilisierungsphase war signifikant (gepaarter t-Test, $p = 0,010$).

Zu Beginn des 1. Eingriffes zeigte keiner der 18 Patienten neurologische Symptome und alle wiesen ein stabiles Allgemeinbefinden auf.

3.2.2.2 Hämatologische und blutchemische Untersuchung

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen eine Auswahl von Blutanalyseparametern vor dem Verschluss des portosystemischen Shunts.

Tabelle 8: Rote Blutparameter und Gerinnung vor dem Verschluss

Nr.	RBC [1012/l] 5,5 - 8,5	Hb [mmol/l] 9,3 - 11,8	HTK [l/l] 0,40 - 0,55	MCV [fl] 67,0 - 80,0	MCHC [mmol/l] 18,6 - 22,3	PLT [109/l] 150 - 500
1	7,3	9,8	0,45	61,6	21,8	246
2	5,4	5,7	0,29	53,7	19,7	275
3	4,1	5,4	0,28	68,3	19,3	261
4	8,3	10,6	0,52	62,4	20,4	179
5	7,7	9	0,43	56,1	20,9	200
6	8,0	8,9	0,46	57,8	19,3	229
7	7,3	8,7	0,42	57,2	20,7	188
8	7,0	10	0,47	66,9	21,3	196
9	7,1	9	0,41	58,0	22,0	200
10	6,7	8,7	0,43	64,5	20,2	255
11	6,6	7,7	0,4	61,0	19,3	221
12	5,9	7,5	0,37	63,1	20,3	218
13	5,9	6,4	0,35	58,9	18,3	288
14	7,9	8,3	0,44	55,6	18,9	291
15	7,6	7,8	0,43	56,4	18,1	282
16	7,9	9,5	0,47	59,9	20,2	220
17	9,4	9,5	0,54	57,2	17,6	254
18	4,5	5,6	0,26	57,9	21,5	442
Bereich	4,1 - 9,4	5,4 - 10,6	0,26 - 0,54	53,7 - 68,3	17,6 - 22,0	179,0 - 442,0
Median / MW \pm SD	6,92 \pm 1,35	8,23 \pm 1,58	0,41 \pm 0,08	59,81 \pm 4,00	19,99 \pm 1,28	237,5

RBC = Erythrozytenzahl, Hb = Hämoglobin, HTK = Hämatokrit, MCV = mittleres Erythrozytenvolumen, MCHC = mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration, PLT = Thrombozyten; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Tabelle 9: Blutchemie inklusive Ammoniak und Gallensäurenstimulation vor dem Verschluss

Nr.	HN [mmol/l] 3,3 - 8,3	GP [g/l] 60,0 - 80,0	Alb [g/l] 23,0 - 32,0	NH ₃ -0 [μmol/l] ≤ 59	GS-0* [μmol/l] < 20	GS-30* [μmol/l] < 32
1	2,7	54,3	24,4	82	171	819
2	1,2	46,8	22,4	49	67,6	302,5
3	1,6	33,2	15,4	145	189	230,4
4	2,2	55	25,3	102	225,9	753
5	2	53	24,8	150	160,2	934
6	2,6	48,5	20,2	148	127,2	599
7	2,5	49,1	22,1	67	84,7	195,5
8	1,5	49,8	27,2	8	166,5	480
9	1,5	52,9	24,5	150	166,5	439
10	1,9	57	25,3	208	183	775
11	1,2	48,9	22,4	118	300	565
12	2,1	50,7	24,3	75	127,2	188
13	2,9	40,2	14,2	125	8,25	126,5
14	2,4	50,3	26	75	129,9	620
15	0,9	48,7	24,2	74	89,8	480,3
16	1,4	43,8	20,3	74	80,3	35,8
17	1,7	49,3	22	393	108,5	60
18	3,6	32,8	14,8	340	24	361,3
Bereich	0,9 - 3,6	32,8 - 57,0	14,2 - 27,2	8,0 - 393,0	8,3 - 300,0	35,8 - 934,0
Median / MW ± SD	1,99 ± 0,70	49,2	22,21 ± 3,89	110,0	133,90 ± 71,10	442,50 ± 273,60

HN = Harnstoff, GP = Gesamtprotein, Alb = Albumin, NH₃-0 = Ammoniak-Basalwert,
GS = Gallensäuren-Basalwert; GS-30 = Gallensäuren-Stimulationswert; MW = Mittelwert; SD
= Standardabweichung; * = zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bestimmt

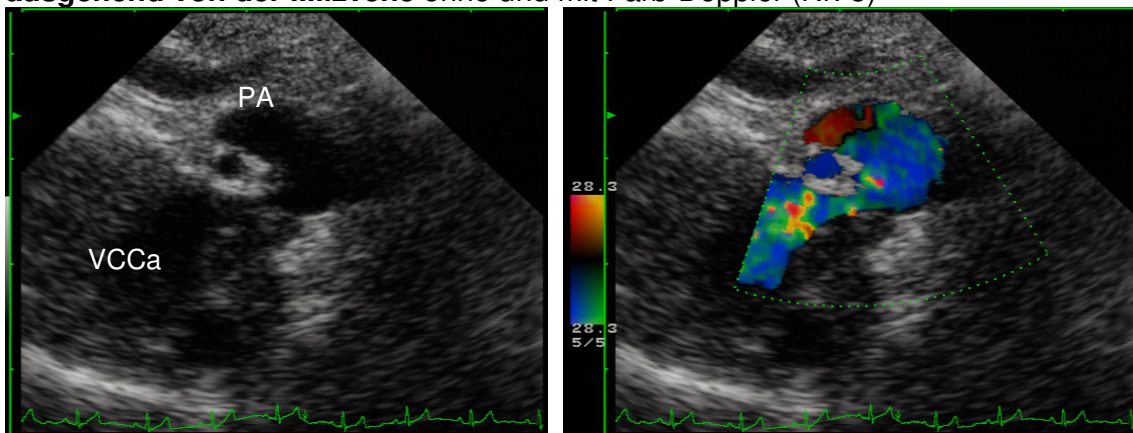
Die hämatologische Untersuchung ergab bei 3/18 Hunden eine erniedrigte Erythrozytenzahl, ein Hund wies eine vermehrte Anzahl an Erythrozyten auf. Der Hämoglobingehalt war bei 13/18 Hunden erniedrigt und 5/18 Patienten zeigten einen Hämatokritwert unterhalb des Referenzbereiches. 17/18 Patienten wiesen ein erniedrigtes mittleres Erythrozytenvolumen (MCV) auf und bei 3/18 Patienten fiel eine verminderte mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) auf. Die Thrombozytenzahl befand sich bei allen 18 Patienten im Referenzbereich.

Die blutchemische Untersuchung ergab bei 17/18 Patienten einen erniedrigten Harnstoffgehalt. Alle 18 Hunde zeigten eine Erniedrigung des Gesamtproteins und der Albumingehalt war zusätzlich bei 9/18 vermindert. Der basale Ammoniakgehalt im Blut lag bei 16/18 Patienten oberhalb des Referenzbereiches. 17/18 Hunde wiesen eine Erhöhung des basalen Gallensäurenwertes auf, der stimulierte Wert überschritt bei allen Patienten den Referenzbereich.

3.2.2.3 Sonographie

In der sonographischen Untersuchung konnte bei 14/18 Hunden ein portokavales Shuntgefäß dargestellt werden. Von diesen war bei 6 Hunden eine Verbindung von der Gastroduodenalvene und bei 8 Hunden von der Milzvene (siehe Abbildung 1) ausgehend zu erkennen. Bei 3/18 Hunden verlief das Shuntgefäß als Portoazygos Shunt und bei einem Hund wurde das Shuntgefäß als Portophrenico Shunt identifiziert.

Abbildung 1: Darstellung eines Querschnittes eines **Portokavalen Shunts** ausgehend von der **Milzvene** ohne und mit Farb-Doppler (Nr. 3)



Der Shunt verläuft als bogenförmige Verbindung zwischen der Pfortader (PA) und der V. cava caudalis (VCCa). Der Farb-Doppler beweist den Fluss durch den Shunt in die VCCa.

3.2.3 Katheterintervention

3.2.3.1 Ausgangswerte der ACT

Die Ausgangszeit der ACT unmittelbar vor der Intervention lag bei 17 Patienten zwischen 88 und 130 Sekunden ($112,1 \pm 14,6$). Bei einem Hund wurde auf Grund eines Gerätedefektes die aPTT gemessen, diese betrug 18,7 Sekunden.

3.2.3.2 Angiographische Shuntmorphologie und Dimension

Die Sondierung des Shunts und der Pfortader verlief ohne Probleme, so dass bei allen Hunden eine ungeblockte Angiographie der Pfortader durchgeführt werden konnte. Die Tabelle 10 gibt die anhand der ungeblockten Angiographie ermittelte Shuntform und Ursprungsvene des Shuntgefäßes mit dem Shuntdurchmesser in ungeblockten und geblockten Zustand an.

Tabelle 10: Ergebnisse der Angiographie

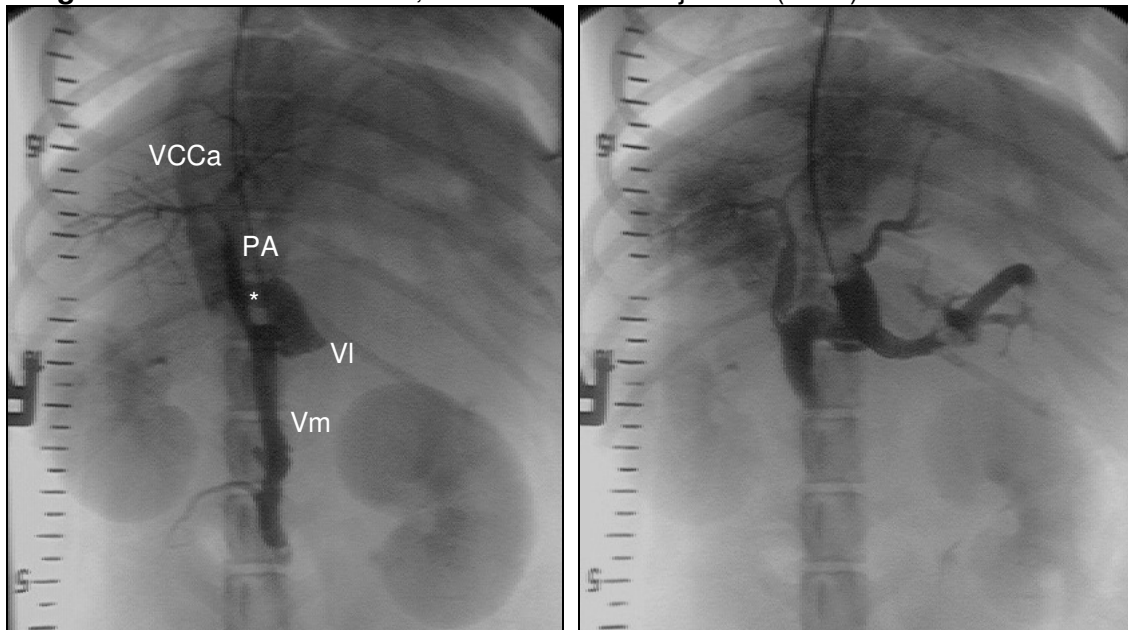
Nr.	Shuntform	Ursprungsvene des Shunts	Shunt-durchmesser ungeblockt [mm]	Shunt-durchmesser geblockt [mm]	Quotient geblockt / ungeblockt
1	portokaval	Gastroduodenalvene	4,3	6,5	1,5
2	portokaval	Milzvene	6,1	8,3	1,4
3	portokaval	Milzvene	7,0	9,1	1,3
4	portokaval	Gastroduodenalvene	4,9	7,3	1,5
5	portokaval	Milzvene	6,0	8,0	1,3
6	portokaval	Milzvene	5,0	6,3	1,3
7	portokaval	Gastroduodenalvene und Milzvene	6,4	7,5	1,2
8	portoazygos	Milzvene	5,6	7,1	1,3
9	portokaval	Gastroduodenalvene und Milzvene	5,8	7,3	1,3
10	portophrenico	Milzvene	6,5	8,4	1,3
11	portokaval	Milzvene	6,3	8,7	1,4
12	portoazygos	Milzvene	7,5	9,9	1,3
13	portokaval	Milzvene	6,1	8,1	1,3
14	portoazygos	Milzvene	5,9	7,6	1,3
15	portokaval	Milzvene	5,4	7,6	1,4
16	portokaval	Gastroduodenalvene	5,8	7,2	1,2
17	portokaval	Gastroduodenalvene	4,2	7,0	1,7
18	portokaval	Milzvene	3,7	6,0	1,6
Bereich			3,7 – 7,5	6,0 – 9,9	1,2 – 1,7
Median/ MW \pm SD			5,69 \pm 0,98	7,66 \pm 0,99	1,37 \pm 0,13

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

14 Hunde hatten einen portokavalen Shunt entweder von der Milzvene (V. lienalis, n = 8) (siehe Abbildung 2), der Gastroduodenalvene (V. gastroduodenalis, n = 4) (siehe Abbildung 3) oder von beiden (n = 2) ausgehend. Drei Hunde zeigten einen Portoazygos Shunt (siehe Abbildung 4) und ein Hund einen Portophrenico Shunt (siehe Abbildung 5).

Der angiographisch gemessene ungeblockte Shuntdurchmesser lag zwischen 3,7 und 7,5 mm (5,69 \pm 0,98). Der geblockte Shuntdurchmesser betrug 6,0 – 9,9 mm (7,66 \pm 0,99) und war damit um den Faktor 1,2 – 1,7 (1,37 \pm 0,13) größer als der ungeblockte Shuntdurchmesser.

Abbildung 2: Ungeblockte und geblockte Angiographie eines **portokavalen Shunts ausgehend von der Milzvene**, ventro-dorsale Projektion (Nr. 5)

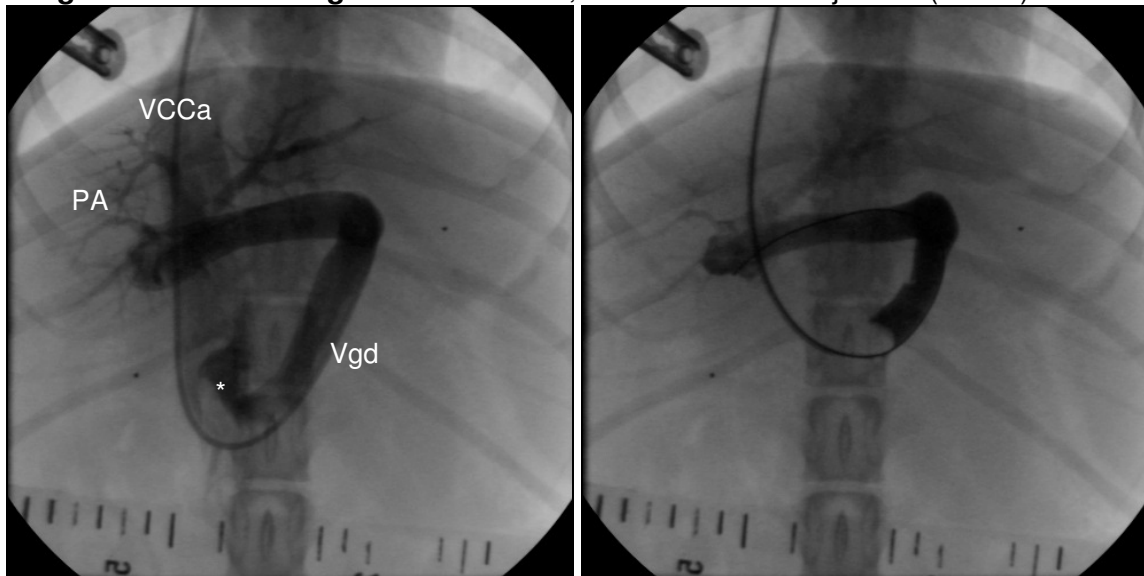


Der Katheter wurde von der V. cava caudalis (VCCa) durch den Shunt (*) über die V. lienalis (VI) bis in die V. mesenterica (Vm) platziert.

ungeblockt (links): Das Kontrastmittel färbt die Mesenterialvene, den Anfang der Milzvene, den Shunt und die VCCa. Der Pfortaderstamm (PA) mit intrahepatischen Aufzweigungen ist ebenfalls sichtbar.

geblockt (rechts): Das Kontrastmittel färbt die Milzvene mit ihren Aufzweigungen, die Mesenterialvene und den Stamm der Pfortadergefäße mit deren Aufzweigungen.

Abbildung 3: Ungeblockte und geblockte Angiographie eines **portokavalen Shunts ausgehend von der V. gastroduodenale**, ventro-dorsale Projektion (Nr. 16)

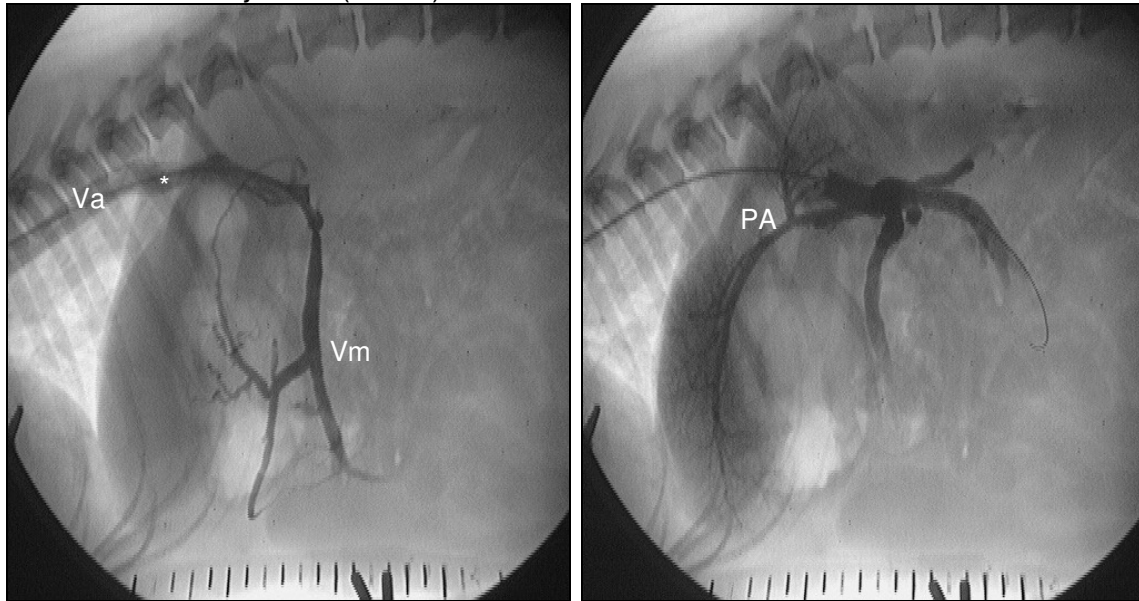


Der Katheter wurde von der V. cava caudalis (VCCa) durch den Shunt in die V. gastroduodenale platziert.

ungeblockt (links): Das Kontrastmittel färbt die Gastroduodenalvene (Vgd), die intrahepatische Pfortaderaufzweigung (PA) und den Shunt (*)

geblockt (rechts): Das Kontrastmittel färbt die bogenförmige V. gastroduodenale und den Pfortaderstamm mit seinen intrahepatischen Gefäßaufzweigungen an.

Abbildung 4: Ungeblockte und geblockte Angiographie eines **Portoazygos Shunts**, latero-laterale Projektion (Nr. 14)

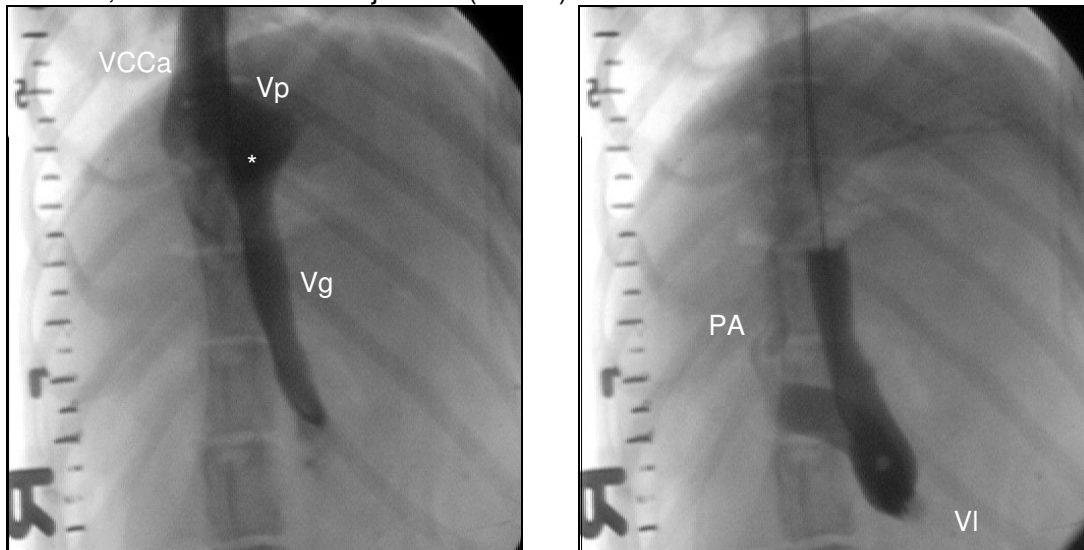


Der Katheter verläuft von der V. azygos dextra (Va) über den Shunt (*) bis in die V. mesenterialis (Vm).

ungeblockt (links): Das Kontrastmittel färbt die Mesenterialvene, den Shunt und die Vena azygos dextra, der Pfortaderstamm mit seinen intrahepatischen Ästen ist nicht dargestellt.

geblockt (rechts): Das Kontrastmittel färbt die Pfortader (PA) mit ihren intrahepatischen Ästen.

Abbildung 5: Ungeblockte und geblockte Angiographie eines **Portophrenico Shunts**, ventro-dorsale Projektion (Nr. 10)



Der Katheter wurde von der VCCa ausgehend durch die V. phrenica caudalis über den Shunt bis in die Milzvene gelegt

ungeblockt (links): Das Kontrastmittel färbt die V. gastrica (Vg), den Shunt und die V. phrenica caudalis (Vp) sowie die Vena cava caudalis (VCCa)

geblockt (rechts): Die Vena gastrica und der Anfang der Vena lienalis (VI) werden retrograd angefüllt. Der Pfortaderstamm (PA) und seine intrahepatischen Äste sind nur gering dargestellt.

3.2.3.3 Pfortaderentwicklung und hämodynamische Daten

Die Tabelle 11 stellt die Pfortaderentwicklung, die Druckverhältnisse in VCCr und PA, die Herzfrequenz und den systolischen arteriellen Blutdruck jeweils bei ungeblocktem und geblocktem Shunt dar.

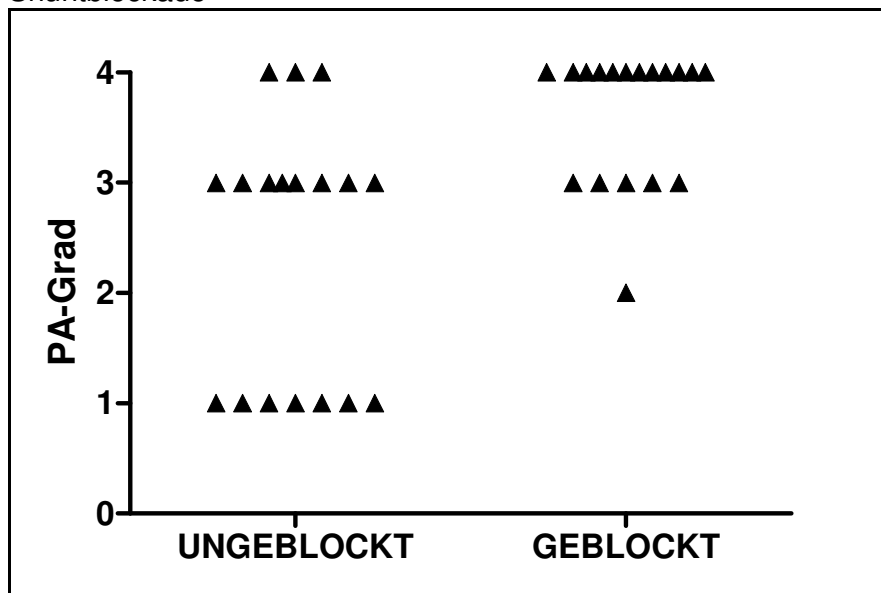
Tabelle 11: Pfortaderentwicklung und hämodynamische Daten bei ungeblocktem bzw. geblocktem Shunt

Nr.	PA -Grad		PA-Größe	PA Druck [cmH ₂ O]			VCCr Druck [cmH ₂ O]			HF [l/min]			BDs [mmHg]		
	ug	gb		ug	gb	gb - ug	ug	gb	gb - ug	ug	gb	gb - ug	ug	gb	gb - ug
1	4	4	N	4,0	7,0	3,0	2,5	2,5	0,0	102	86	-16	89	92	3
2#*	1	2	H	4,5	38,0	33,5	2,5	-1,5	-4,0	56	126	56	82	48	-34
3#*	1	3	H	5,0	38,5	33,5	2,5	-2,0	-4,5	113	112	-1	63	48	-15
4*	3	4	N	9,0	15,5	6,5	2,5	-0,5	-3,0	92	84	-8	88	90	2
5#*	4	4	N	4,5	19,0	14,5	2,5	0,0	-2,5	105	114	9	66	66	0
6#*	3	4	H	5,0	22,0	17,0	2,5	0,5	-2,0	99	100	1	76	59	-17
7*	3	4	N	6,0	12,5	6,5	2,5	0,5	-2,0	110	94	-16	63	60	-3
8#	4	4	N	3,0	13,5	10,5	2,5	3,0	0,5	85	85	0	81	89	8
9	3	4	N	6,5	14,5	8,0	2,5	2,5	0,0	99	89	-10	91	94	3
10*	3	4	N	5,5	13,0	7,5	2,5	-1,5	-4,0	86	84	-2	82	72	-10
11#*	1	3	H	7,5	39,0	31,5	2,5	-2,0	-4,5	76	76	0	78	55	-23
12#	1	4	N	3,0	15,0	12,0	2,5	2,0	-0,5	92	90	-2	87	84	-3
13#*	1	3	H	4,0	35,5	31,5	2,5	-3,5	-6,0	111	95	-16	106	72	-34
14*	3	4	N	4,0	10,5	6,5	2,5	1,0	-1,5	85	81	-4	70	66	-4
15#*	1	3	H	3,0	26,0	23,0	2,5	1,0	-1,5	91	71	-20	67	52	-15
16*	3	4	N	5,0	12,5	7,5	2,5	1,0	-1,5	87	84	-3	128	119	-9
17#*	3	4	N	6,5	18,0	11,5	2,5	-0,5	-3,0	66	73	7	88	63	-25
18#*	1	3	H	5,0	30,5	25,5	2,5	-2,5	-5,0	97	132	35	60	30	-30
Bereich	1 -	2 -		3,0 - 9,0	7,0 - 39	3,0 - 33,5		-3,5 - 3,0	-6,0 - 0,5	56 - 13	71 - 132	-20 - 56	60 - 128	30 - 119	-34 - 8
Median/	4	4		5,1 ±	21,1 ±	16,1 ±	2,5	0,0 ±	-2,5 ±	91,8 ±	93,1 ±	0,6 ±	81,4 ±	69,9 ±	-11,4 ±
Mean ± SD	3	4		1,6	10,7	10,7	2,5	1,9	1,9	15,2	17,4	18,6	16,8	21,5	13,4

ug = ungeblockter Shunt; gb = geblockter Shunt; PA = Pfortader; N = normal, H = Hypoplasie; VCCr = Vena cava cranialis; HF = Herzfrequenz;
 BDs = systolischer arterieller Blutdruck; # = Portale Druckerhöhung (PA Druck geblockt > 20 cmH₂O oder PA-Druckanstieg > 10 cmH₂O); * = hämodynamische Hinweise auf portale Hypertension (VCC Druckabfall > 1 cmH₂O; systolischer Blutdruckabfall > 10 mmHg; HF Anstieg > 10 Schläge/min)

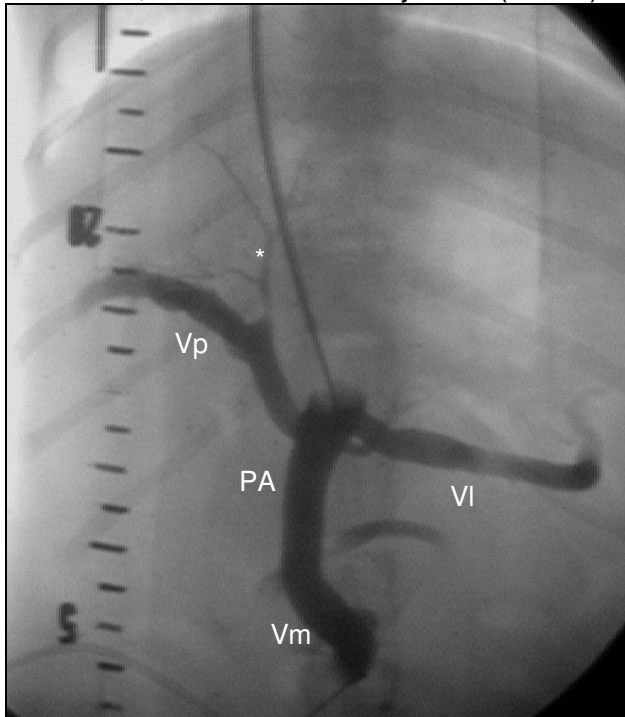
Die ungeblockte Angiographie zeigte einen medianen Pfortaderentwicklungs-Grad 3 (Bereich 1 – 4; s. Abbildung 6). In der geblockten Angiographie war eine signifikante Zunahme ($p = 0,0005$, Wilcoxon signed rank test) auf einen medianen Grad von 4 (Bereich 2 – 4) zu verzeichnen. Bei der Blockade des Shunts war bei 11 Patienten die Pfortader normal groß ausgebildet, bei 7 Patienten dagegen hypoplastisch (siehe Abbildung 7).

Abbildung 6: Angiographischer Pfortaderentwicklungsgrad mit und ohne Shuntblockade



PA = Pfortader

Abbildung 7: Geblockte Angiographie einer **hypoplastisch ausgebildeten Pfortader**, ventro-dorsale Projektion (Nr. 13)



Der Katheter verläuft von der Vena cava caudalis durch den Shunt bis in die V. mesenterialis (Vm) und ist kurz nach dem Abgang der Milzvene (VI) geblockt. Das Kontrastmittel färbt die Mesenterialvene, die Milzvene und den Stamm der Pfortader (PA), welcher ab dem Abgang der Vena pancreaticodudenalis cranialis (Vp) deutlich zu schmal ausgebildet ist (*).

Durch die temporäre Blockade des Shunts stieg der Druck in der Pfortader von $5,1 \pm 1,6$ cm H₂O auf $21,1 \pm 10,7$ cm H₂O an.

Direkte Anzeichen einer portalen Hypertension (absoluter PA-Druck geblockt > 20 cm H₂O oder PA-Druckanstieg um > 10 cm H₂O) waren bei 11/18 Hunden zu finden. Kein direktes aber mindestens ein indirektes Anzeichen einer portalen Hypertension (Abfall des zentralen Venendruckes um > 1 cm H₂O; Anstieg der Herzfrequenz um > 10 Schläge/min; Abfall des systolischen arteriellen Blutdruckes um > 10 mm Hg) war bei 5/18 Patienten zu verzeichnen, in allen Fällen handelte es sich um einen Abfall des ZVD. 2/18 Hunde zeigten bei Blockade des Shunts weder direkte noch indirekte Anzeichen.

3.2.3.4 Coil-Implantation und intraoperative Komplikationen

In der folgenden Tabelle 12 sind die Zahl und Art der implantierten Coils sowie die ermittelten Druckwerte nach Implantation und die Anästhesiedauer angegeben.

Tabelle 12: Übersicht zur Coil-Intervention: Art und Zahl der eingesetzten Coils, Pfortaderdruck nach Coil-Implantation und Anästhesiedauer

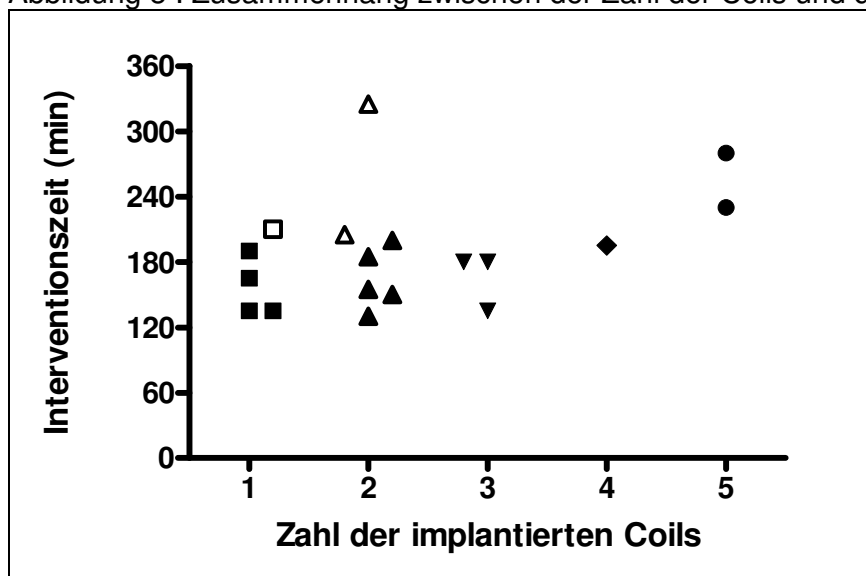
Nr.	Coil-Art	Coil-Zahl	PA Druck [mmHg]	Zeit [min]
1	T-35-10/3	1	nm	165
2	G-38-10* T-35-10/3	2	9,0	325
3	G-38-12 G-38-10 T-35-10/3 T-35-10/3 T-35-10/3	5	15,5	280
4	T-38-10/3	1	nm	135
5	T-38-10/3 T-35-10/3	2	17,0	155
6	T-35-10/3	1	nm	190
7	T-38-10/3* T-35-10/3	2	nm	205
8	T-38-10/3 T-35-10/3	2	nm	130
9	T-38-10/3	1	nm	135
10	G-38-10 T-35-10/3 T-35-10/3 T-35-10/3	4	10,0	195
11	G-38-10 T-35-10/3 T-35-10/3	3	13,5	180
12	G-38-12 G-38-10 T-35-10/3 T-35-10/3 T-35-10/3	5	10,5	230
13	G-38-10 T-35-10/3	2	14,0	200
14	T-38-10/3 T-35-10/3 T-35-10/3	3	9,0	135
15	T-38-10/3 T-35-10/3	2	11,5	185
16	T-38-10/3 T-35-10/3 T-35-10/3	3	8,5	180
17	T-38-10/3 T-35-10/3	2	10,5	150
18	T-35-10/3*	1	nm	210
Bereich		1 – 5	8,5 – 17,0	130 - 325
Median / MW \pm SD		2	11,7 \pm 2,9	182,5

PA = Pfortader; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; T = Tornado-Coil; G = Gianturco-Coil; nm = nicht messbar; * Coil war disloziert und musste erneut platziert werden

Bei allen Hunden war der erste implantierte Coil für mindestens 10 Minuten stabil in seiner Position. Bei drei Tieren kam es allerdings beim Herausziehen des Angiographiekatheters (Nr. 18) oder beim Implantationsversuch des zweiten Coils (Nr. 2; Nr. 7) zu einer Abschwemmung des ersten Coils aus dem Shuntgefäß in den rechten Vorhof (Nr. 2; Nr. 18) bzw. Pulmonalarterie (Nr. 7). Die Coils konnten in allen drei Fällen mit einer Fangschlinge entfernt werden und die Embolisation konnte mit gleichartigen Coils erfolgreich fortgesetzt werden. Insgesamt wurden zwischen 1 und 5 (Median 2) Coils eingesetzt. Die Zeitdauer zwischen Narkoseeinleitung und –ende lag zwischen 130 und 325 Minuten (Median 182,5).

Die Abbildung 8 lässt einen positiven Zusammenhang zwischen der Zahl der implantierten Coils und der Eingriffsdauer erkennen, dies gilt insbesondere, wenn berücksichtigt wird, dass die drei Hunde mit Coil-Dislokation jeweils die höchsten Interventionszeiten in ihrer Gruppe aufwiesen (1 Coil 210 min; 2 Coils 205 bzw. 325 Minuten). Nach Ausschluss der Patienten mit Coil-Dislokation zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Interventionsdauer und Coilanzahl (Sperman Korrelation; $p = 0,0448$; $R = 0,5243$).

Abbildung 8 : Zusammenhang zwischen der Zahl der Coils und der Eingriffsdauer



offene Markierung = Patienten mit einer Coil-Dislokation;
ausgefüllte Markierung = Patienten ohne Coil-Dislokation

Bei 7 Hunden war der Pfortaderdruck nach der Coil-Implantation nicht messbar, da der Katheter nicht mehr am Coil vorbei bis in die Pfortader geschoben werden konnte. Der bei 11 Patienten gemessene Pfortaderdruck nach Coil-Implantation lag zwischen 8,5 – 17,0 cm H₂O ($11,7 \pm 2,9$). Die Angiographie in die PA (n=11) oder in die VCCa (n=7) bestätigte bei allen Patienten einen persistierenden Shunt zu Ende der Intervention.

3.2.3.5 Initiale gerinnungshemmende Therapie

Wie oben bereits erwähnt, wurde die Heparintherapie eines Hundes anhand der aPTT gesteuert. 9 von 17 Hunden zeigten nach der ersten intravenösen Heparindosis von 100 IU/kg eine ACT über dem unteren Zielwert (1,5 des Ausgangswertes), bei 7 Hunden führte eine und bei einem Hund die zweite Nachdosierung (je 100 IU/kg) zum Überschreiten des gewünschten unteren Zielwertes.

Die zusätzlich zu den 3x täglichen subkutanen Heparininjektionen (200 IU/kg) verabreichte mittlere kontinuierliche Heparindosis betrug am ersten Tag nach dem Eingriff zwischen 19 und 44 IU/kg/h ($32,1 \pm 7,8$), damit lag die ACT im Tagesmittel bei 165 – 289 Sekunden ($221,5 \pm 39,0$) und das Verhältnis zum Ausgangswert zwischen 1,5 - 2,3 ($2,01 \pm 0,25$).

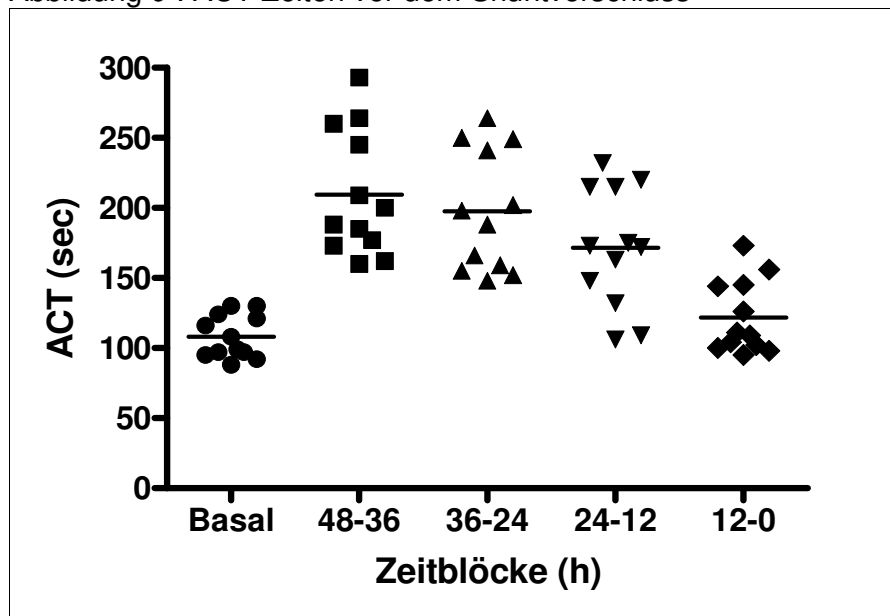
Die Thrombozytenzahl lag an diesem Tag zwischen $58 - 205 \times 10^9/L$ ($78,3 \pm 38,0$) und war damit signifikant (Wilcoxon signed rank test, $P = 0,0004$, $n = 17$) im Vergleich zum Tag vor dem Eingriff $179 - 379 \times 10^9/L$ ($116,4 \pm 39,6$) gesunken.

1 Tag nach dem Eingriff konnte unter der intravenösen Heparintherapie bei allen 18 Hunden ein Restshunt durch den bzw. die Coils mittels Doppler-Sonographie gezeigt werden. Bei 2 Tieren wurde die intravenöse Heparintherapie vorzeitig abgebrochen (s.u.). Ein geplantes Ende der intravenösen Heparintherapie erfolgte bei 16/18 Tieren nach 24 – 116 Stunden (Median 36).

Bei 13/16 konnte 10 – 60 Stunden ($31,6 \pm 17,0$) nach Ende der intravenösen Heparintherapie sonographisch ein Shuntverschluss dokumentiert werden. Bei einem Hund lagen keine ACT Zeiten vor, bei den übrigen 12 wurden die ACT-Mittelwerte

über jeweils 12 Stundenblöcke in den 48 Stunden vor dem Shuntverschluss analysiert und in Abbildung 9 dargestellt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Abfall (ANOVA mit Messwiederholung, $P < 0,0001$) der ACT-Zeiten vor dem Shuntverschluss.

Abbildung 9 : ACT Zeiten vor dem Shuntverschluss

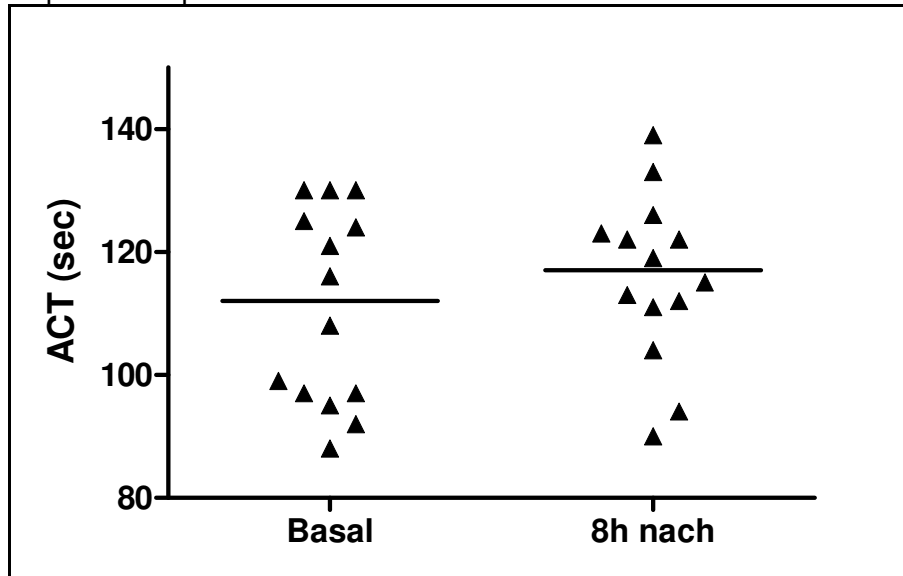


ACT = activated clotting time

Der Balken zeigt jeweils den Mittelwert der Gruppe

Bei drei Hunden wurde die subkutane Therapie vorzeitig beendet. Bei den übrigen Hunden lag die subkutane Therapiedauer zwischen 2 und 7 Tagen ($3,7 \pm 1,9$). Bei 14 Hunden konnte die ACT nach rein subkutaner Gabe ausgewertet werden (siehe Abbildung 10). 8 Stunden nach der ersten alleinigen subkutanen Heparintherapie lagen die ACT-Zeiten zwischen 90 und 139 Sekunden (Median 117), diese waren nicht signifikant (Wilcoxon signed rank test, $P = 0,2086$) unterschiedlich zu den Ausgangswerten zwischen 88 – 130 (Median 112).

Abbildung 10: ACT-Zeiten vor Eingriff und 8 Stunden nach der alleinigen subkutanen Heparintherapie



ACT = activated clotting time

Der Balken zeigt jeweils den Median der Gruppe.

3.2.3.6 Komplikationen nach erster Coil-Embolisation

3.2.3.6.1 Major-Komplikationen

Insgesamt wurden 18 Hunde mit einem oder mehreren Coils behandelt, davon zeigten 4 Hunde Major-Komplikationen und 3 verstarben daran.

Ein Patient (Nr. 13) entwickelte am Ende des ersten Tages nach der Intervention Atemnot aufgrund einer massiven zervikalen **Blutung** und eines Thoraxergusses. Der ACT-Mittelwert der letzten 24 Stunden betrug 265 Sekunden, die Thrombozytenzahl lag bei $106 \times 10^9/L$. Trotz Abbruch der Heparintherapie und einer Erythrozyten- und Plasmatherapie verschlechterte sich der Patient und verstarb. Die Sektion zeigte eine massive subkutane und subfasziale Blutung im Halsbereich sowie einen Hämothorax. Eine Gefäßverletzung im Thorax wurde nicht gefunden.

Eine **schwere portale Hypertension** trat während der intravenösen Heparintherapie nicht auf. Bei einem Hund (Nr. 2) wurde das intravenöse Heparin 24 Stunden nach der Intervention abgesetzt. Der Hund entwickelte ca. 36 Stunden nach Ende der

intravenösen Heparintherapie bei einem Mittelwert der ACT in den zurückliegenden 12 Stunden von 144 Sekunden (Ratio zum Ausgangswert 1,6) eine schwere portale Hypertension mit Schocksymptomatik. Die Sonographie bestätigte einen vollständigen Shuntverschluss. Nach Therapie mit einem Gewebethrombokinaseaktivator (ca. 0,05 IU/kg i.v. Reteplase^a) war ein erneuter Shuntfluss nachweisbar und der Patient besserte sich. Die kontinuierliche intravenöse Gabe von Heparin wurde erneut gestartet und für 3 Tage fortgesetzt, danach verlief das Absetzen des intravenösen und 1 Tag später des subkutanen Heparins ohne Probleme.

Ein Hund (Nr. 17) entwickelte 3 Tage nach dem Eingriff und 2 Tage nach dem sonographisch dokumentierten Shuntverschluss eine **schwere gemischte Dyspnoe**, die Röntgenuntersuchung zeigte eine alveoläre Lungenverschattung. Die ACT betrug im Tagesmittel 145 Sekunden. Die Therapie mit einem Diuretikum (Furosemid 2 mg/kg) ergab eine kurzfristige Besserung. 12 Stunden später kam es zur deutlichen Verschlechterung der Atemnot und des Hustens trotz zusätzlicher Therapie mit Enrofloxacin^b, Bromhexin^c und Sauerstoff. Der Hund verstarb ca. 36 Stunden nach Beginn der Symptome aufgrund der schweren respiratorischen Insuffizienz. Die pathologische Untersuchung zeigte eine desquamatoöse Pneumonie, in der bakteriologischen Untersuchung wurden Escherichia coli nachgewiesen. Ein weiterer Hund zeigte ähnliche Veränderungen (siehe nächster Abschnitt).

Ein Hund (Nr. 18) entwickelte am 7. Tag nach der Intervention **massiven blutigen Durchfall**. Die sonographische Untersuchung zeigte den Shunt offen mit langsamer Flussgeschwindigkeit (0,6 m/sec). Der Patient erhielt nur subkutan Heparin in gleicher Dosis wie am Vortag (200 IU/kg) Tag, dennoch stieg seine ACT vom Tagesmittel 131 auf 175 Sekunden an. Die Thrombozytenzahl war deutlich erniedrigt ($27 \times 10^9/L$) und fiel am Folgetag weiter ab ($9 \times 10^9/L$), dies war begleitet von einer nicht mehr messbaren ACT (> 999 Sekunden). Eine eingeleitete Vollbluttransfusion stabilisierte den Patienten, die Thrombozytenzahl stieg auf $26 \times 10^9/L$ und der blutige

^a Rapilysin, Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Deutschland

^b Baytril® 2,5%, Bayer HealthCare, Leverkusen, Deutschland

^c Bisolvon ad us. vet, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach, Deutschland

Durchfall verschwand. 2 Tage später entwickelt der Patient schwere Dyspnoe mit alveolärer Lungenzeichnung, die eingeleitete Therapie mit Diuretikum (Furosemid) und Plasmatransfusion war erfolglos und der Patient verstarb. Die Sektion zeigte zwei kleine Duodenalulcerationen und eine desquamatoöse Pneumonie, dort wurde kulturell *Escherichia coli* isoliert.

Generalisierte Krampfanfälle sind bei keinem der Hunde aufgetreten.

3.2.3.6.2 Minor-Komplikationen

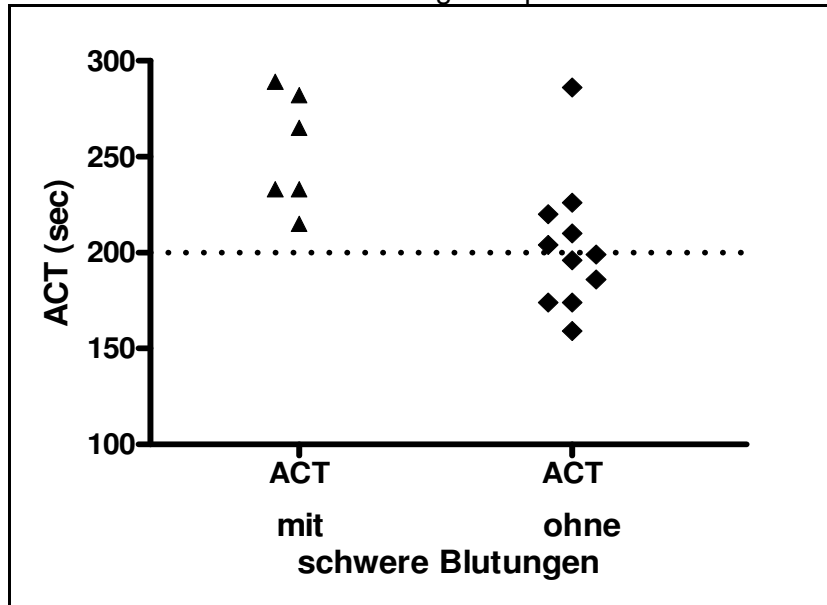
Bei drei Hunden kam es zu einer **Coil-Dislokation** während der Manipulation mit dem Katheter, in allen Fällen konnten die Coils mit einer Fangschlinge extrahiert werden.

Milde neurologische Störungen traten bei 2 Hunden auf, dies war eine Exzitation (Nr. 11) für etwa 24 Stunden bzw. Mattigkeit und Ataxie (Nr. 10) für ca. 48 Stunden. In beiden Fällen waren Blutzucker und Ammoniakgehalt im Referenzbereich und die Patienten erholten sich ohne weitere Therapie.

Kleinere Blutungen an der Eintrittsstelle des ZVK traten bei 3 Hunden am Tag nach der Intervention auf.

Blutungen mit deutlichem Blutverlust zeigten insgesamt 6 Hunde. Ein bereits erwähnter Patient zeigte einen Tag nach der Intervention eine Blutung im Halsbereich und in den Thorax. Am zweiten Tag nach der Intervention zeigten drei Hunde schwere subkutane Blutungen im Bereich der Heparininjektionsstellen und zwei Hunde Teerstuhl. Bei den letztgenannten wies die Sonographie einen offenen Shunt ohne schwere portale Hypertension nach (maximale Shuntflussgeschwindigkeit 0,9 bzw. 1,0). Ausgehend davon, dass sowohl die subkutanen Hämatome als auch der Teerstuhl auf Blutungen am Vortag zurückzuführen waren, ist anzunehmen, dass alle 6 Hunde den Blutungszeitpunkt am ersten Tag nach der Intervention hatten. Die Abbildung 11 zeigt den Vergleich der 24-Stunden-Mittelwerte der ACT zwischen Hunden mit und ohne Blutungskomplikation.

Abbildung 11: ACT-Mittelwerte über den 1. Tag nach der Intervention im Vergleich der Hunde mit bzw. ohne Blutungskomplikation



ACT = activated clotting time

Die 6 Patienten mit schweren Blutungen hatten eine ACT am ersten Tag nach der Intervention zwischen 215 – 289 Sekunden (Median 249), diese lag signifikant (Mann-Whitney Test; $p = 0,0052$) höher als in der Gruppe ohne schwere Blutungen (159 - 286 Sekunden; Median 199). Die Daten lassen weiterhin erkennen, dass 55% der Hunde mit einem Wert von über 200 Sekunden eine systemische Blutung aufwiesen, bei einem geringeren Wert dagegen kein einziger. Die ACT-Ratio zum Ausgangswert war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney Test, $p = 0,0842$).

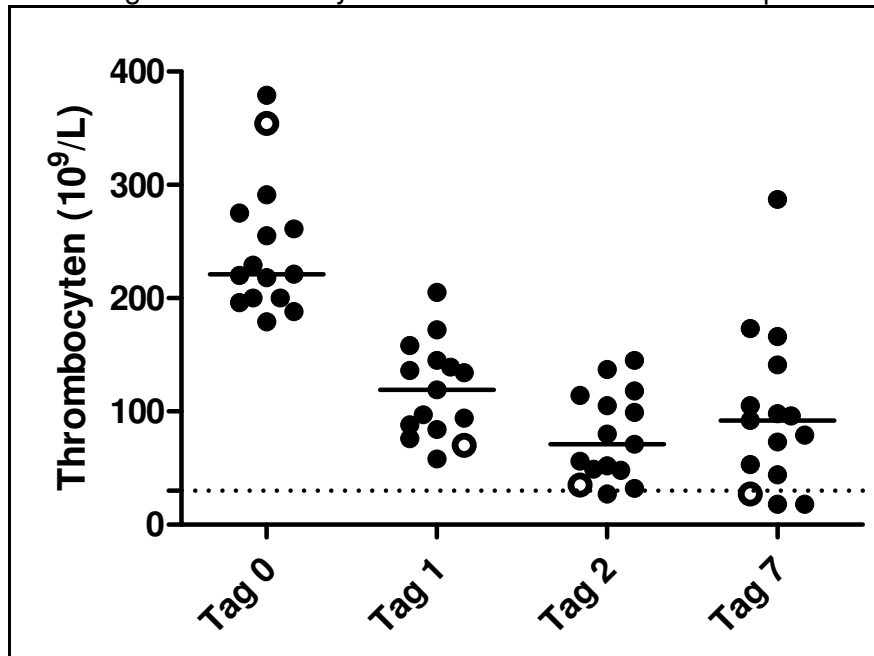
Drei Hunde verstarben, bevor ihr Aszites verschwunden war. Bei 15 Tieren konnte die Dauer bis zum Verschwinden des **Aszites** ausgewertet werden, diese Zeit betrug zwischen 0 und 16 Tagen (Median 3). Der maximale Aszitesgrad bei all diesen Patienten betrug Grad 2.

Neben den beiden bereits erwähnten Hunden (Nr. 17, 18) mit schwerer respiratorischer Störung zeigten 2 weitere Hunde (Nr. 8, 14) **milde respiratorische Störungen** (Husten und verschärfte Lungenauskultation). In beiden Fällen

verschwanden die Symptome innerhalb von 48 Stunden nach zusätzlichem Einsatz eines Mucolytikums (Bromhexin).

Wie oben bereits erwähnt zeigten einige Hunde einen **Abfall der Thrombozytenzahl**. Die Abbildung 12 dokumentiert den Verlauf der Thrombozytenzahlen bei allen 15 Patienten, welche eine Kontrolle 1 Woche nach der Intervention aufwiesen.

Abbildung 12: Thrombozytenzahlen im Verlauf der Therapie



Der Balken zeigt jeweils den Median der Gruppe; das offene Symbol stellt den Patienten mit schwerer Magendarmblutung an Tag 7 dar.

Es ist ein deutlicher Abfall der Thrombozytenzahl in den ersten beiden Tagen nach der Intervention erkennbar. Am Tag 7 zeigen einige Patienten wieder einen Anstieg, drei Patienten lagen unter $30 \times 10^9/\text{L}$. Während zwei Patienten keine Blutungen zeigten und die Thrombozyten innerhalb von 48 Stunden wieder anstiegen (46 bzw. $57 \times 10^9/\text{L}$), kam es bei dem oben bereits erwähnten Patienten am Folgetag zu einem weiteren Abfall der Thrombozyten auf $9 \times 10^9/\text{L}$.

Insgesamt erhielten je 8 Hunde in der postoperativen Phase Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat bzw. fresh frozen Plasma.

3.2.4 Kontrollen nach erster Coil Embolisation

3.2.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung 3-Monatskontrolle

Die Akuterfolgsrate war 83% (15/18). Alle 15 Hunde lebten 3 Monate nach dem Eingriff und waren frei von klinischen Beschwerden, erhielten aber zu diesem Zeitpunkt noch Leberdiät. Ein Hund wurde auf Besitzerwunsch nicht zu weiteren Kontrolluntersuchungen vorgestellt. Somit wurden 14 Hunde eine Kontrolluntersuchung mehr als drei Monate nach dem Eingriff unterzogen. Der genaue Abstand zur Coil-Intervention betrug zwischen 2,9 – 8,5 Monaten ($4,94 \pm 1,79$).

3.2.4.2 Funktioneller Verschluss und Kompletverschluss

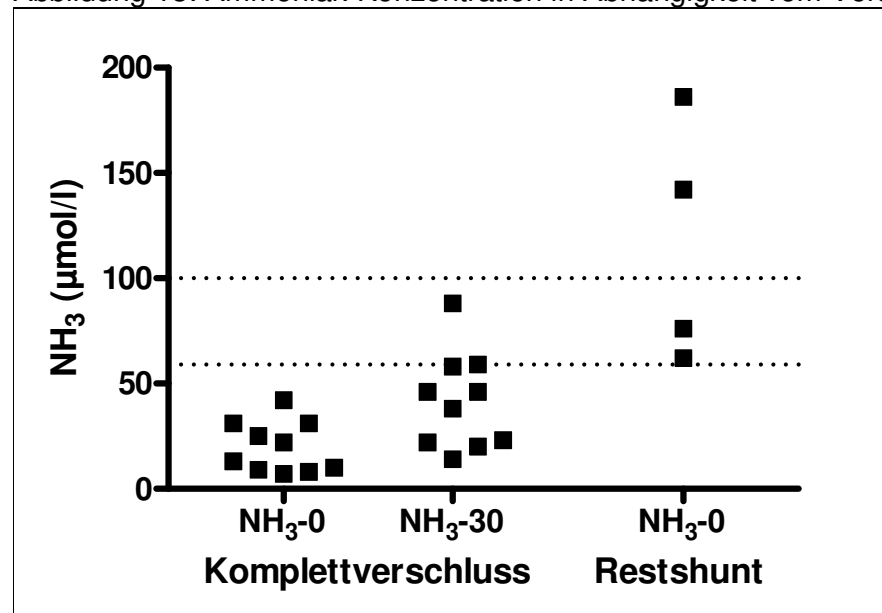
Die folgende Tabelle 13 gibt eine Übersicht über den funktionellen Verschluss, bewertet anhand des oralen Ammoniak-Toleranztests sowie über den kompletten Verschluss, beurteilt anhand der Pfortaderangiographie. Letztere wurde entweder nach perkutanem Milzvenenzugang (n = 10) oder nach Laparatomie über einen Zugang zur Jejunalvene (n = 4) durchgeführt. Die Ammoniakwerte sind zusätzlich in der Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 13: Ammoniak-Werte und angiographischer Shuntgrad bei der 3-Monatskontrolle

Nr.	Zeit	NH ₃ -0 [μmol/l]	NH ₃ -30 [μmol/l]	Shuntgrad
1	2,9	62	nd	2
2	3,1	31	46	0
3	3,2	76	nd	2
4	4,3	31	38	0
5	5,3	7	22	0
6	3,8	142	nd	3
7	6,2	9	58	0
8	8,5	25	59	0
9	5,5	8	14	0
10	3,5	13	20	0
11	5,2	22	88	0
12	3,5	10	23	0
14	6,3	42	46	0
15	7,9	186	nd	2

NH₃-0 = Ammoniak-Basalwert, NH₃-30 = Ammoniak-Belastungswert; nd = nicht durchgeführt auf Grund des erhöhten Basalwertes

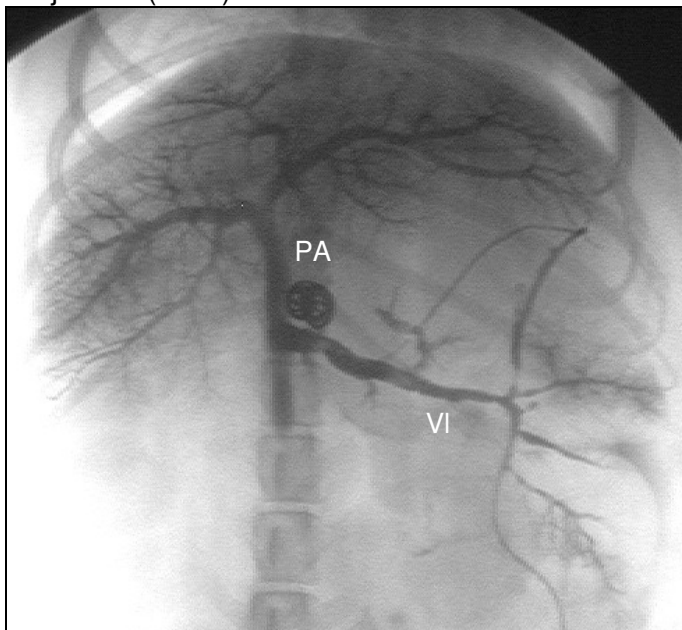
Abbildung 13: Ammoniak-Konzentration in Abhängigkeit vom Verschluss



NH₃-0 = Ammoniak-Basalwert, NH₃-30 = Ammoniak-Belastungswert

Bei 10/14 (71 %) Hunden zeigten sich ein funktioneller Shuntverschluss (normaler Ammoniak-Toleranztest) und gleichzeitig ein kompletter Verschluss in der Angiographie (siehe Abbildung 14). Der Hund mit dem höchsten stimulierten Ammoniak-Wert (Nr. 11) hatte zwar einen komplett verschlossen Shunt, aber multiple erworbene Shunts und weiterhin eine hypoplastische intrahepatische Pfortader.

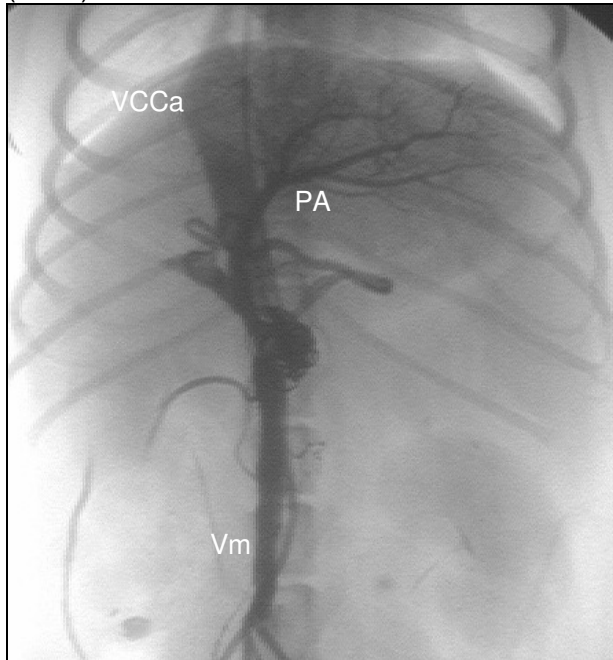
Abbildung 14 : Angiographisch dokumentierter **Komplettverschluss**, ventro-dorsale Projektion (Nr. 5)



Der Katheter verläuft von der Milzvene ausgehend in die Pfortader. Der Coil verschließt den Shunt kurz vor der Mündung der Milzvene (VI) in die Pfortader (PA). Das Kontrastmittel färbt neben der Milzvene mit ihren Aufzweigungen den Pfortaderstamm mit seiner intrahepatischen Aufzweigung in der rechten und linken Leberhälfte an. Es ist eine deutliche Anfärbung des Leberparenchyms zu erkennen.

Bei 4/10 Hunden war der basale Ammoniak noch erhöht und die Angiographie bestätigte einen deutliche Restshunt (1mal Grad 3 und 3mal Grad 2, siehe Abbildung 15).

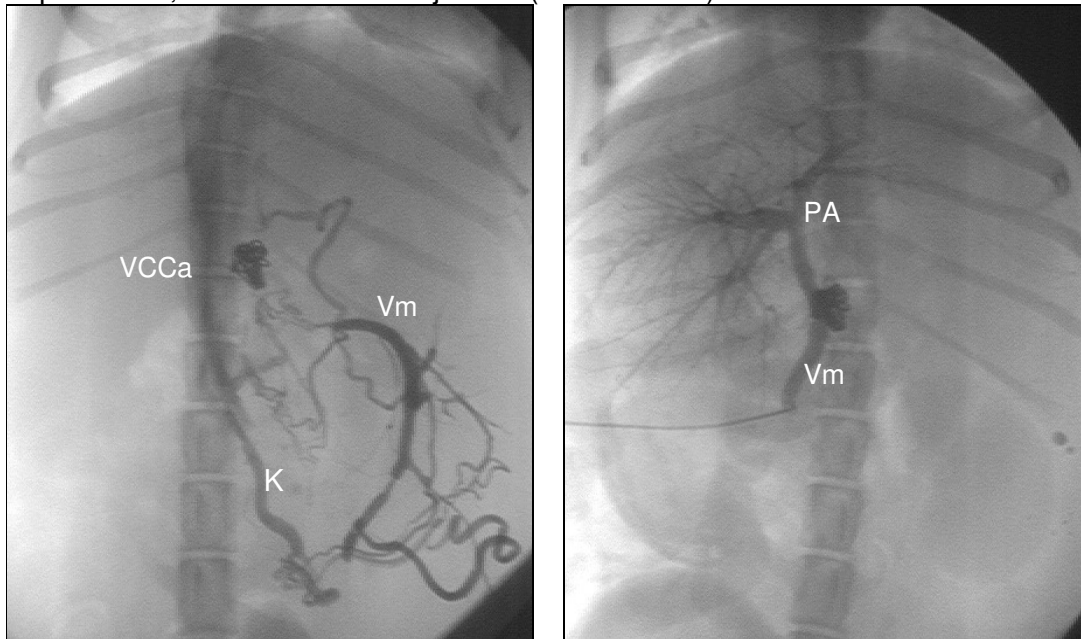
Abbildung 15: Angiographisch dokumentierter **Restshunt**, ventro-dorsale Projektion (Nr. 3)



Der Katheter verläuft von der Vena cava caudalis (VCCa) durch die Coils im Shunt bis in die V. mesenterialis (Vm). Das Kontrastmittel färbt die V. mesenterialis, die Pfortader (PA) mit intrahepatischen Aufzweigungen, aber auch das Shuntgefäß und die VCCa an. Die VCCa hat ähnliche Kontrastdichte wie die PA.

Bei 4 Hunden (Nr. 2, 3, 11, 15) zeigte sich ein Verschluss der Milzvene mit Kollateralbildung zur V. cava caudalis (siehe Abbildung 16, links). Es handelte sich in allen Fällen um Patienten mit einem Milzvenenshunt, wobei die Coils relativ tief im Shunt platziert wurden. Die Kollateralbildung zwischen Milz und Vena cava caudalis stellte keinen portokavalen Shunt dar, da kein Blut aus der Portalvene in die Milzvenen fließen konnte (siehe Abbildung 16, rechts).

Abbildung 16: Angiographie bei einem Hund mit **Milzvenenverschluss** nach Coil-Implantation, ventro-dorsale Projektion (Patient Nr. 2)



links: Beim Versuch einer Portographie über die Milzvenen (Vm) zeigt sich diese durch den Coil verschlossen, die venöse Entsorgung der Milz geschieht über zahlreiche Kollaterale (K) zur Vena cava caudalis (VCCa).

rechts: Nach Positionierung des Katheters über eine Jejunalvene bis in die V. mesenterialis (Vm) färbt das Kontrastmittel die V. mesenterialis, die Pfortader (PA) und ihre intrahepatische Aufzweigung, ohne dass Kontrast in die VCCa gelangt.

3.2.5 Weitere Eingriffe

Bei den 4 Hunden mit Restshunt bei der 3-Monatskontrolle wurde eine zweite Coil-Intervention durchgeführt, ein Hund erhielt bei einer dritten Intervention nochmals Coils. In Tabelle 14 sind die Befunde bei der zweiten bzw. dritten Coil-Embolisation zusammengefasst.

Tabelle 14: Zugang und Befunde beim 2. bzw. 3. Kathetereingriff

Nr.	Zugang	Druckwerte vor Coil-Implantation (cm H ₂ O)		PA- Grad	Coil*- Anzahl	Rest- shunt- Grad	Druckwerte nach Coil-Implantation (cm H ₂ O)	
		VCCr	PA				VCCr	PA
2. Intervention								
1	jugular	2,5	4,0	4	2	1	2	5,5
3	jugular	2,5	7	4	2	1	2,5	10
6	jejunal	2,5	6,5	3	2	0	1,5	18,5
15	jugular	2,5	10,5	4	2	1	2,5	16
3. Intervention								
1	jugular	2,5	4,0	4	2	0	2,0	10,5

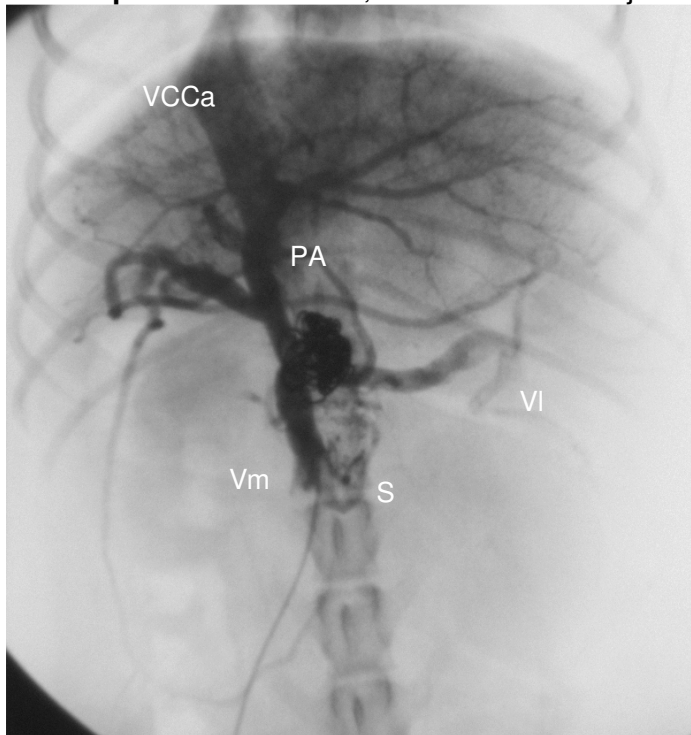
VCCr = Vena cava cranialis; PA = Pfortader; * T-35-10/3

Die zweite Coil-Intervention war bei 3 Hunden von der Vena jugularis externa aus möglich, nicht dagegen beim 4. Hund. Dieser zeigte einen Verschluss der Milzvene durch die vorherige Intervention, daher wurde der Zugang nach Laparatomie zu einer Jejunalvene gewählt.

Bei allen 4 Hunden wurden im zweiten Coil-Eingriff jeweils zwei Coils (T-35-10/3) eingesetzt, nach dem 2. Coil war jeweils kein oder nur noch ein geringer Restshunt darstellbar. Der maximale Druck nach Coil-Implantation lag stets unter 20 cm H₂O, dennoch zeigte Patient Nr. 6 nach dem Eingriff Zeichen einer portalen Hypertension (Magendarmatonie und Aszites Grad 2) und entwickelte eine schwere Blutungsneigung. Er verstarb trotz der Gabe von Vollblut, bevor eine Gerinnungsdiagnostik eingeleitet werden konnte.

Bei den restlichen drei Hunden verlief die postoperative Phase unauffällig. In der 3-Monatskontrolle zeigten zwei Hunde einen Kompletverschluss, einer davon aber multiple kleine portokavale Shunts (Nr. 3) (siehe Abbildung 17). Der letzte Hund (Nr. 1) hatte noch einen Restshunt, welcher mit 2 weiteren Coils (T-35-10/3) komplett verschlossen wurde.

Abbildung 17: Angiographie eines Hundes mit **multiplen erworbenen portokavalen extrahepatischen Shunts**, ventro-dorsale Projektion (Nr. 3)

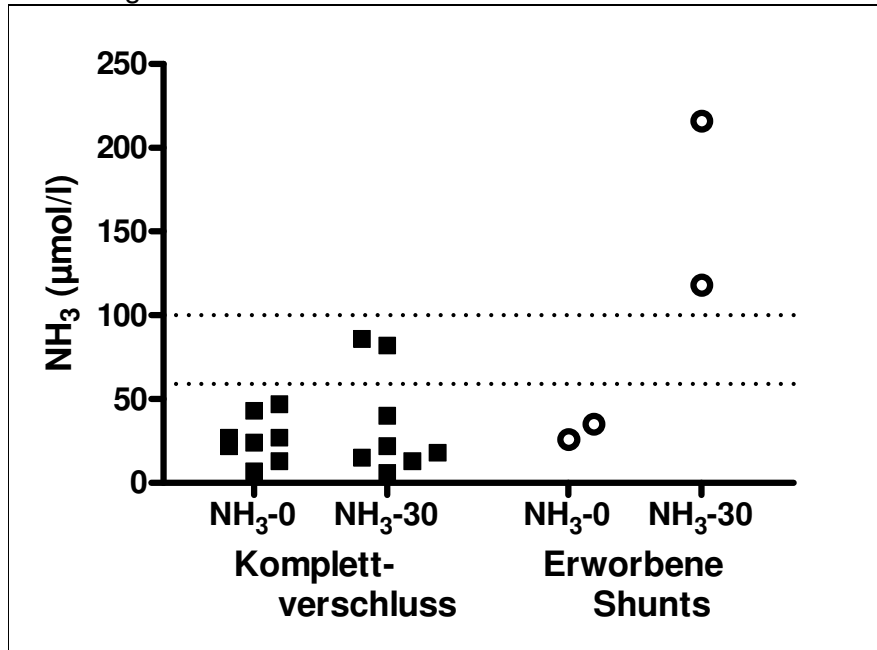


Der Katheter verläuft von einer Jejunalvene bis in die V. mesenterialis (Vm). Das Kontrastmittel färbt sowohl den Pfortaderstamm (PA) als auch die intrahepatischen Gefäßaufzweigungen. Zudem sind neben der V. mesenterialis und der V. lienalis (VI) multiple extrahepatische Shuntverbindungen (S) von der Pfortader in die V. cava caudalis (VCCa) zu sehen.

3.2.6 Nachuntersuchung

Insgesamt 10 der 14 überlebenden Hunde wurde etwa 1 Jahr nach der letzten Coil-Intervention zur Nachuntersuchung vorgestellt. Alle Hunde erhielten zu diesem Zeitpunkt normales Futter und waren frei von klinischen Beschwerden. Bei allen war die basale Ammoniak-Messung im Referenzbereich. Die stimulierten Werte waren bei 8/10 ebenfalls normal niedrig und nur bei den beiden Hunden mit multiplen erworbenen Shunts erhöht (siehe Abbildung 18).

Abbildung 18: Ammoniak-Toleranz Test bei der Nachuntersuchung



$\text{NH}_3\text{-0}$ = Ammoniak-Basalwert, $\text{NH}_3\text{-30}$ = Ammoniak-Belastungswert

4 Diskussion

In den folgenden Kapiteln werden die Methodik und anschließend die eigenen Ergebnisse der Maßnahmen diskutiert.

4.1 Patientenauswahl

Im Studienzeitraum wurden 22 Patienten mit einem extrahepatischen portosystemischen Shunt vorgestellt. Drei Patientenbesitzer entschieden sich gegen eine Therapie. Der größte vorgestellte Hund (14 kg) wurde aus der Studie ausgeschlossen, da sich während der Ultraschalluntersuchung ein zu großer Shunt darstellte (> 8 mm) und die in der Studie verwendeten Coils aufgrund ihrer geringen Stabilität für derart große Shunts nicht ausreichend waren.

Eine Pfortaderatresie war wie in vielen anderen Studien^{48,75,83,85} als Ausschlusskriterium definiert, kam allerdings nicht zum Tragen. Letzteres ist vermutlich auf die kleine Studienpopulation in Kombination mit dem insgesamt geringen Auftreten dieser Problematik (6,25%⁴⁸; 11%⁸²; 14%⁷⁵) zurückzuführen.

Bei den 18 behandelten Patienten handelt es sich durchweg um Tiere kleiner Rassen. Dies entspricht den Angaben in der Literatur, dass meist kleine Rassen von extrahepatischer Shuntbildung betroffen sind^{25,220,224}. Die in dieser Studie am häufigsten vertretene Rasse war der Yorkshire Terrier (39 %). Diese Häufung bestätigt sich auch in anderen Studien^{48,88,135,224,225}. Für diese Rasse wird eine genetische Übertragung vermutet, der genaue Erbgang ist noch ungeklärt²⁰². Die am zweithäufigsten vertretene Rasse war der West Highland White Terrier (22 %), gefolgt vom Jack Russel Terrier (11 %). Auch diese beiden Rassen finden sich in anderen Arbeiten gehäuft^{135,219,224}. Tobias et al. konnten in einer Studie an 2400 Hunden unter anderen für diese drei Rassen ein erhöhtes Risiko für einen kongenitalen portosystemischen Shunt aufzeigen²⁰⁴.

Das mediane Alter der Studienpatienten zum Zeitpunkt der ersten Intervention lag bei 10,9 Monaten und liegt somit ähnlich wie in den meisten anderen Studien

(Median 9,6 - 13,5)^{83,113,135,189}. Insgesamt 67 % der Patienten wurden innerhalb des ersten Lebensjahres vorgestellt und 89 % innerhalb der ersten zwei Lebensjahre. Auch diese Ergebnisse unserer Studie decken sich mit den Angaben in der Literatur, dass die meisten Patienten innerhalb ihres ersten Lebensjahres bereits vorgestellt und behandelt werden^{25,220,224}. Mehrere Studien weisen für Tiere über 24¹¹³ bzw. 60²²⁷ Monate eine schlechtere Prognose nach, da bei älteren Tieren die strukturellen Leberveränderungen deutlicher sind und das Lebergewebe schlechter auf hepatotrophe Substanzen anzusprechen scheint¹¹³. In der vorliegenden Studie verstarb sowohl der jüngste als auch der älteste Patient, daher ist eine prognostische Aussage aufgrund des Alters bei Interventionsbeginn nicht möglich. Eine andere Studie konnte keinen Einfluss des Alters auf die Prognose bzw. die Entwicklung von Komplikationen feststellen¹⁸¹.

Das Körpergewicht der Tiere lag zum Zeitpunkt der 1. Intervention zwischen 1,5 und 8,0 kg (Mittelwert 4,88). Dies deckt sich mit den Angaben anderer Autoren (Median 3,5 bis 5,4 kg^{48,135,149}) und bestätigt die Tatsache, dass es sich bei Patienten mit extrahepatischen Shunts häufig um Tiere kleiner Rassen handelt^{8,25,81,225}.

Die aktuelle Studie zeigte eine gleichmäßige Geschlechtsverteilung. In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Angaben, allerdings sind die Fallzahlen gering. So erkrankten bei einigen Autoren beide Geschlechter gleich häufig^{124,149,163,209}, andere Autoren beschreiben wiederum ein gehäuftes Auftreten bei männlichen^{62,70} bzw. weiblichen Tieren^{82,88}.

4.2 Voruntersuchungen

4.2.1 Klinische Symptome

Erstmalige Symptome traten in einem medianen Alter von 4,3 Monaten auf. Dies bestätigt die Tendenz zu frühem Auftreten der Symptome übereinstimmend mit Untersuchungen anderer Autoren^{83,113}. Die Erfahrung von Rothuizen et al.¹⁶⁴, dass Hunde mit Portoazygosshunt deutlich später Symptome entwickeln (1-5 Jahre), konnte in der aktuellen Studie nicht bestätigt werden. Alle drei Hunde mit Portoazygosshunt zeigten bereits im Alter von < 6 Monaten Symptome.

Die bei den 18 Patienten aufgetretenen Symptome entsprachen im Wesentlichen den Angaben in der Literatur^{48,88,113,123,149,164,194}. Insgesamt waren die Symptome sehr multipel. Neben gastrointestinalen Symptomen waren vermehrt zentralnervöse Symptome zu verzeichnen, 94 % der Patienten zeigten einen Hepatoenzephalopathiegrad zwischen 1 und 3. Das gehäufte Auftreten von ZNS-Symptomen in der Anamnese war insofern von Bedeutung, da diese Tiere seltener einen Kompletverschluss tolerieren⁷⁰ und eine schlechtere Prognose aufweisen²²⁴.

Die in Zusammenhang mit portosystemischem Shunt gehäuft auftretende Polyurie und/oder Polydipsie (ca. 43 %^{48,109}) konnte bei 44 % der Patienten bestätigt werden. Ursächlich kommen mehrere Mechanismen in Frage. Die erniedrigte Harnstoffproduktion in der Leber führt zu einer geringeren Exkretion von Harnstoff in der Niere und somit zu einem erniedrigten Nierenmarkkonzentrationsgradienten^{29,163}. Auch eine psychogene Polydipsie durch Stimulation des Durstzentrums aufgrund der Hepatoenzephalopathie, eine durch Veränderungen in den Pfortaderosmorezeptoren bedingte Polydipsie und eine Erhöhung der Kortisolkonzentration durch reduzierte Lebersteroiddegradation werden als Ursache diskutiert^{29,56}.

Bei 33% der Rüden trat ein Kryptorchismus auf. Dies deckt sich mit einer anderen Studie, die mit rund 50% eine ähnliche Häufung festgestellt hat⁸⁸. Der genaue Zusammenhang zwischen portosystemischen Shunt und Kryptorchismus ist noch unklar⁸⁸.

4.2.2 Hämatologische Untersuchung

Die bei 94% der Patienten aufgetretene Mikrozytose finden sich auch in der Literatur vermehrt bei Lebershuntpatienten wieder^{45,88,179}. Ursächlich hierfür kommt ein gestörter Eisenstoffwechsel in Frage^{29,179}. Auch der Hämoglobin-Mangel und die bei einigen Patienten aufgetretene, in der Regel hypochrome Anämie kann durch einen Eisenmangel bzw. eine Veränderung im Eisenmetabolismus verursacht sein^{46,179}. Als weitere mögliche Ursache kommt auch eine chronische Blutung aufgrund intestinaler Ulzerationen bzw. Koagulopathien in Frage, wie sie gehäuft bei Lebershuntpatienten auftreten^{25,183,220}.

4.2.3 Blutchemische Untersuchung

Die Harnstofferniedrigung bei 94% der Patienten, die Erniedrigung des Gesamteiweißes (100% der Tiere) und die Hypoalbuminämie (50% der Tiere) sowie die Ammoniakerhöhung bei 89 % der Patienten decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien und sind durch die gestörte Leberstoffwechselfunktion bei Tieren mit PSS bedingt^{26,88,179}.

4.2.3.1 Gallensäurenstimulationstest

Der Gallensäurenstimulationstest kann mittels Fütterung^{23,28,80,89,93,138} oder durch Injektion eines Cholecystokininanalog (Ceruletid)^{14,165} vorgenommen werden. Die von uns favorisierte Methode mittels Ceruletid-Injektion hat den Vorteil, dass deutlich weniger Zeit benötigt wird (30 min) und dass sie unabhängig von Futteraufnahme und Erbrechen und somit besser standardisierbar und vergleichbar ist. Die Sensitivität beider Tests zur Diagnose eines portosystemischen Shunts unterscheidet sich nicht signifikant¹⁴, die durchschnittliche Stimulation ist nach Injektion von Ceruletid allerdings höher als nach Fütterung. Aktuell ist allerdings kein Ceruletid mehr erhältlich.

94 % der Patienten zeigten bereits nüchtern eine deutliche Erhöhung der Gallensäuren. Dies wird bestätigt durch eine Vielzahl von Untersuchungen der Gallensäurenkonzentration lebererkrankter Hunde^{27,89,138,166,210,224}. Der gefundene Mittelwert von 134 ± 71 bei nüchterner Messung und der Mittelwert von 442 ± 273 nach Stimulation entspricht den Untersuchungen von Rufer et al.¹⁶⁶ und Johnson et al.⁸⁹, die beide bei Tieren mit portosystemischem Shunt sehr hohe Gallensäurenkonzentrationen festgestellt haben. Die Beobachtung von Center et al.²⁷, dass der diagnostische Wert der Gallensäurenbestimmung durch zusätzliche postprandiale Bestimmung erhöht werden kann, kann durch unsere Untersuchung bestätigt werden. Der Patient mit einem Nüchternwert innerhalb des Normbereiches und auch der Patient mit einem Nüchternwert knapp oberhalb des Normwertes zeigen beide nach Stimulation eine deutliche Erhöhung der Gallensäuren. Bei 2 Hunden erfolgte post stimulationem eine Absinkung der Gallensäurewerte. Die gelegentlich auftretenden niedrigeren postprandialen Gallensäurewerte gegenüber

den Nüchternwerten stehen in Zusammenhang mit spontanen Gallenblasen-Kontraktionen¹¹⁷. Dennoch übersteigen in allen anderen Fällen die gemessenen Stimulationswerte die Norm um ein Vielfaches.

4.2.3.2 Ammoniakbestimmung

Die Erhöhung der Nüchternwerte über den Normbereich bei 89 % der Patienten bestätigt die Feststellung vieler Autoren, dass bei Hunden mit PSS häufig ein deutlich erhöhter Ammoniakblutspiegel vorliegt^{88,187,201,220,224,80}. Allerdings zeigt sich auch in der vorliegenden Studie anhand der Patienten Nr. 2 und Nr. 8, dass nicht bei allen Patienten mit PSS zwangsläufig der basale Ammoniakgehalt im Blut erhöht ist^{29,139}. Der niedrige Wert von Patient Nr. 2 lässt sich möglicherweise damit erklären, dass sich der Hund bereits vor der ersten Vorstellung aufgrund der Verdachtsdiagnose PSS durch den HTA entsprechend behandelt und ernährt wurde. Patient Nr. 7, 12, 14, 15, 16, welche ebenfalls einen Ammoniakwert knapp oberhalb des Referenzbereiches aufweisen, erhielten allerdings keine Vorbehandlung entsprechend einer Verdachtsdiagnose PSS. Diese Ergebnisse bestätigen zwei andere Untersuchungen^{139,164}, welche wegen des z.T. unveränderten Basalwertes zu einer zweiten Ammoniakbestimmung nach Ammoniakzufuhr raten. Aufgrund der Gefahr einer Hepatoenzephalopathie durch provozierte Ammoniakzufuhr wurde in der aktuellen Studie auf den Ammoniaktoleranztest zu Beginn verzichtet.

Die Ammoniakbestimmung zeigt gegenüber der Gallensäurenbestimmung eine höhere Sensitivität und auch Spezifität⁵³, beides sind im Vergleich zum früher genutzten BSP-Test geeignete Indikatoren zur Diagnostik eines PSS^{23,53,167}. Möglicherweise kann die Aussagekraft beider Tests durch eine Anpassung der cut-off Werte bei Hunden mit PSS erhöht werden¹⁶⁷.

4.2.4 Sonographische Untersuchung

Die sonographische Voruntersuchung diente uns zur Diagnosestellung und Therapiekontrolle, wobei weder großer technischer Aufwand betrieben wurde noch eine Narkose notwendig war^{228,229}. Bei allen Patienten konnte sonographisch eindeutig ein extrahepatisches Shuntgefäß identifiziert werden und zudem anhand

der einzusehenden Mündungsstelle eine korrekte Klassifizierung in Portokavale, Portoazygos oder Portophrenico Shunts erfolgen. Die Literaturangaben zur Sensitivität der Sonographie schwanken zwischen 67%⁴⁸ bis 96 %⁷⁰. Positiven Einfluss auf die hohe Sensitivität der Sonographie in dieser Studie hatten zum einen die große Erfahrung des Untersuchers und zum anderen der Einsatz eines Farb-Dopplers. Mittels Farb-Doppler sind turbulente Strömungen im Bereich der Shuntmündung darzustellen, was die Detektion des Shundes erleichtert^{70,193}. Somit konnte die Ultraschalluntersuchung in allen Fällen eine präoperative, invasive Portographie ersetzen, was gerade bei Shuntpatienten ein großer Vorteil ist.

4.3 Medikamentelle Stabilisierung

Bei der präoperativen medikamentellen Stabilisierung orientierte sich die aktuelle Studie an den Literaturangaben^{61,106,123,140,194}. Kritische Patienten wurden soweit stationär therapiert, bis eine weitere Stabilisierung durch die Patientenbesitzer erfolgen konnte. Besonderen Wert bei der häuslichen Stabilisierung der Patienten wurde neben der diätetischen Versorgung auf die vielschichtige Wirkung von Laktulose gelegt. Die Ergebnisse zeigen, dass alle Patienten unter der von uns empfohlenen Therapie frei von neurologischen Symptomen waren und dass sich alle Patienten soweit klinisch stabilisiert hatten (keine schwere Magendarmsymptomatik wie Vomitus, Diarrhoe), so dass der Eingriff ohne zusätzliches Risiko durchgeführt werden konnte.

4.4 Interventionelle Therapie

4.4.1 Narkose, intra- und postoperative Überwachung

Zur Narkoseeinleitung werden in der Literatur vielfältige Möglichkeiten beschrieben. Die Gefahr bei Lebershuntpatienten liegt im veränderten Metabolismus und somit in einer Akkumulation der Narkosemittel im Blut²¹. Bei der Prämedikation wurde in der aktuellen Studie eine Kombination aus einem Morphin-Derivat (Levomethadon) und Acepromazin eingesetzt. Der Gebrauch von Morphinen bei Patienten mit PSS ist

mehrfach beschrieben^{6,21,49}. Die von Scavelli¹⁶⁹ erwähnte Intoleranz von Phenothiazinen bei 60% der Hunde mit portosystemischem Shunt konnte von uns nicht bestätigt werden. Der Einsatz von Acepromazin wird aufgrund seiner blutdrucksenkenden Eigenschaft kontrovers diskutiert⁵⁰. In einer anderen Studie wurde die gleiche Kombination aus Levomethadon und Acepromazin verwendet und genau wie in der vorliegenden Studie traten keine narkosebedingten Komplikationen auf⁶². Die aktuelle Studie nutzte die lang anhaltende Wirkung des Acepromazin zur Sedierung in der postoperativen Phase und reduzierte damit die Blutungsgefahr unter Heparintherapie. Isofluran gilt aufgrund seiner analgetischen und relaxierenden Wirkungen und seiner schnellen postoperativen Aufwachphase als Mittel der Wahl bei Patienten mit portosystemischem Shunt^{96,169}, zumal es nicht über die Leber verstoffwechselt wird. Der kreislaufdepressiven, vor allem hypotonieauslösenden Nebenwirkung von Isofluran wurde zum einen durch ein engmaschiges Monitoring (permanente EKG-Überwachung, arterielle und periphere Blutdrucküberwachung) und zudem durch eine konstante Flüssigkeitszufuhr entgegengewirkt. Ebenso wurde der Gefahr einer Hypoglykämie und Hypothermie durch Glukosezufuhr über die Infusion und regelmäßige Blutglukosebestimmungen während der Narkose bzw. Wärmekissen und eine permanente Überwachung der Körpertemperatur begegnet.

4.4.2 Angiographie

4.4.2.1 Gefäßzugang

Bei der interventionellen Therapie erfolgt der Zugang zum PSS über die Vena jugularis externa bzw. über die Vena femoralis oder die Vena saphena^{2,19,116,154}. In der vorliegenden Studie erfolgte die 1. Intervention bei allen Patienten über einen Zugang in der rechten Vena jugularis externa, da dadurch Blutungen besser kontrolliert und ggf. auch therapiert werden konnten³⁹.

4.4.2.2 Methodik von Katheterpositionierung und -handhabung

Die Sondierung von Shunt und Pfortader wurde wie bereits in mehreren Studien beschrieben^{19,75,115,116} retrograd von der Vena cava caudalis ausgehend durchgeführt. Der retrograde Zugang ist einfacher und weniger traumatisch als der

antegrade Zugang¹¹⁶. Das von einer Arbeitsgruppe¹¹⁶ beschriebene Problem der Druckmessung im geblockten Zustand konnte in der aktuellen Studie durch die Blockade mit einem Wedgekatheter gelöst werden.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie von Miller et al.¹⁴² konnten wir bei allen Patienten den Katheter bis in den Shunt einführen. Dies war auch bei den Portoazygosshunts möglich, welche von anderen Arbeitsgruppen¹⁵³ als problematisch beschrieben werden. Beitragend dazu waren die Vertrautheit des Untersuchers mit dieser Methodik und auch die Kenntnisse der Shuntmorphologie durch die vorherige sonographische Shuntidentifizierung.

Durch die direkte Injektion des Kontrastmittels in die Pfortader konnte eine hohe Flussrate erzielt und der Verdünnungseffekt des Kontrastmittels minimiert werden. Somit wurde die Pfortader auch mit geringer Menge an Kontrastmittel (1 ml/kg) optimal dargestellt. Die Literaturangaben zur Kontrastmittelmenge schwanken zwischen 1 ml/kg bis 3 ml/kg^{63,142,147,153}. Zu beachten ist die Letaldosis bei 3 ml/kg einer 90%igen Lösung⁶³.

Die Shuntdarstellung sowohl in laterolateraler als auch ventrodorsaler Ebene ermöglichte eine exakte dreidimensionale Größen- und Lagebeurteilung, welche unverzichtbar zur Coil-Embolisation ist¹²⁸. Bei chirurgischen Eingriffen wird die Angiographie häufig nur in einer Ebene dargestellt^{48,63,70,149}.

Durch die in der aktuellen Studie gewählte Technik waren alle Maßnahmen (Angiographie, geblockte Angiographie und Coil-Implantation) nach einmaliger Sondierung des Shunts durchführbar und reduzierten die von verschiedenen Arbeitsgruppen^{142,169,171} beschriebenen Komplikationen, welche durch Platzierungsschwierigkeiten des Katheters entstehen.

4.4.2.3 Shuntmorphologie und Shuntdurchmesser

Bei der Einteilung der Shuntformen orientierten wir uns an den Vorgaben in der Literatur^{17,18,25,29,62,141,163,169} und den WSAVA-Richtlinien¹⁹³ und benannten die Shunts sowohl nach ihrem Mündungsgefäß als auch nach der Ursprungsvene. Ähnlich wie in fast allen bisherigen Studien traten auch in unserer Studie am

häufigsten die portokavalen Shunts (78 %) auf, gefolgt von den Portoazygosshunts (17 %). Bei einem Patienten (6 %) wurde ein bisher in der Literatur nur sehr selten beschriebener Portophrenicoshunt identifiziert^{41,62}.

Der Shunt Durchmesser ist für die interventionelle Therapie wesentlich wichtiger als für die chirurgische Therapie, da er ausschlaggebend für die Coilart und die Coilgröße ist^{75,115}. Im Gegensatz zu allen anderen bisherigen interventionellen Arbeiten, welche wenn überhaupt dann nur den freien Shunt Durchmesser angeben^{19,115,116,154}, wurde in der vorliegenden Studie der geblockte Shunt Durchmesser genutzt, welcher sich deutlich vom ungeblockten Durchmesser unterschied (um das 1,2 – 1,7 fache). Der geblockte Shunt Durchmesser wurde genutzt, da er eine Einschätzung der maximalen Ausdehnung des Shunts bei Entwicklung einer portalen Hypertension zulässt.

4.4.3 Pfortaderentwicklung

Der Entwicklungsgrad der intrahepatischen Pfortader korreliert mit der Verschließbarkeit des Shunts²¹⁹, mit den postoperativen Komplikationen^{70,83,189,225} und den klinischen Beschwerden im Follow-Up¹¹⁴.

Als Kriterium für das Bestehen einer portalen Hypoplasie wird eine intraoperative Messung des Pfortader Durchmessers kranial und kaudal des Shunts beschrieben, ohne jedoch einen Cut-off anzugeben¹⁰⁰. Dieses Vorgehen wurde in der aktuellen Studie übernommen und die Pfortader als hypoplastisch bezeichnet, wenn der kraniale Anteil weniger als die Hälfte des kaudalen Anteils betrug. Es wurde gezielt die geblockte Angiographie genutzt, da in der ungeblockten die lebernahe Pfortader beim extrahepatischen Shunt i.d.R. gar nicht dargestellt wird. Außerdem entspricht dieses Vorgehen eher den tatsächlichen Gegebenheiten¹¹⁴. Mit der verwendeten Methodik wurden angiographisch bei 39 % der Tiere eine Hypoplasie detektiert, die intraoperative Arbeit liefert keine exakten Prozentzahlen¹⁰⁰.

Neben der Größe des Pfortaderstammes diente die Angiographie zur Einteilung der intrahepatischen Pfortaderaufzweigung in vier Grade der Beurteilung der Pfortaderentwicklung, wobei sowohl die Gefäßaufzweigung als auch die Intensität der Darstellung ausgewertet wurde. Die Beurteilung der Pfortaderaufzweigung ist

bereits mehrfach beschrieben^{114,216,219}. In der aktuellen Arbeit wurden die Größe und die Gefäßaufzweigung inkl. Gewebeanfärbung getrennt beurteilt, während in einer anderen Arbeit¹¹⁴ eine gemischte Bewertung der Größe und des Aufzweigungsgrades ohne die Gewebeanfärbung vorgeschlagen wird. Die gleiche Einteilung wie in der aktuellen Studie verwendet, ist bereits für intrahepatische Shunts²¹⁶ und ähnlich, allerdings mit feiner graduierter Klassifikation für alle Shuntformen beschrieben¹²¹. Letztere zeigte trotz ihrer differenzierteren Einteilung eine 100%ige Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit¹²¹. Diese Einteilung bewertet zwar nicht die Intensität der Gewebeanfärbung, ist aber nicht von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Da bereits in mehreren Arbeiten erwähnt^{18,114,189}, wurde die Gewebeanfärbung auch in der aktuellen Auswertung mit berücksichtigt.

Im Vergleich zu einer chirurgischen Studie an extrahepatischen Shunts mit einem medianen ungeblockten Pfortaderentwicklungsgrad 1 (1 – 4)¹¹⁴ lag der mediane PA-Entwicklungsgrad in der vorliegenden Studie ungeblockt mit Grad 3 (1 – 4) höher. Dies ist eventuell durch die Kathetergröße und die dadurch erzielte höhere Kontrastmittelflussrate in der aktuellen Studie begründet. Sowohl in der chirurgischen Arbeit¹¹⁴ als auch in der vorliegenden Arbeit steigt der Pfortaderentwicklungsgrad nach Blockade signifikant an auf einen medianen Grad 4. Diese signifikante Zunahme in beiden Arbeiten unterstreicht die Bedeutung der geblockten Beurteilung der Pfortader.

4.4.3.1 Hämodynamische Messungen

Die Nivellierung des zentrale Venendruckes war sinnvoll, um einen einheitlichen und physiologischen Ausgangspunkt zu haben und mögliche Fehler bei der Nullkalibration⁹⁵ auszuschließen.

Die hämodynamischen Messungen (Pfortaderdruck, VCCa-Druck, systemischer Blutdruck und Herzfrequenz) dienen der Beurteilung der Verschließbarkeit des Shunts. Die aktuelle Arbeit orientierte sich an den in der Literatur angegebenen Kriterien und Grenzwerten für die Entwicklung einer portalen Hypertension beim temporären Shuntverschluss^{21,83,83,129,189,230,230}.

Als direkte Anzeichen einer portalen Hypertension diene der Pfortaderdruck beim temporären Shuntverschluss von $> 20 \text{ cmH}_2\text{O}$. Ein gleicher^{83,129,230} oder ein ähnlicher Cut-off $> 21 \text{ cmH}_2\text{O}$ ¹⁸⁹ – $24 \text{ cmH}_2\text{O}$ ^{21,83,129,230} wird oftmals angegeben. Als weiterer direkter Hinweis galt ein Druckanstieg in der Pfortader bei Shuntblockade von $> 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ im Vergleich zum Ausgangswert. Indirekte Hinweise auf einen portalen Hochdruck gaben ein VCCr-Druckabfall $> 1 \text{ cmH}_2\text{O}$, der Abfall des systolischen Blutdruckes um $> 10 \text{ mmHg}$ und der Anstieg der Herzfrequenz um $> 10 \text{ Schläge/min}$.

Die Pfortaderdruckmessung und die hämodynamischen Messungen werden beeinflusst durch die Kathetergröße, Luft im System und fehlende Kalibrierung und erschwert durch Schwankungen bei Organmanipulation und Zwerchfellbewegungen^{75,189,218,219}. Letztere Probleme traten in der aktuellen Studie durch die retrograde Shuntsondierung bei geschlossenem Abdomen nicht auf. Die oben genannten Probleme veranlassen einige Arbeitsgruppen, komplett oder teilweise auf die Portaldruckmessung zu verzichten und neben der Angiographie lediglich optische Veränderungen der Abdominalorgane als Hinweis zur Entstehung einer portalen Hypertension^{84,207,219,230} zu nutzen. Diese Merkmale können bei der interventionellen Technik nicht verwendet werden. Ob eine Alternative wie die Blutgasmessung im Pfortaderblut verlässliche Ergebnisse liefern kann, ist derzeit unwahrscheinlich.

In der vorliegenden Studie zeigten nur 2 Hunde (11%) keine Hinweise auf eine portale Hypertension und galten als komplett verschließbar. Die Rate der komplett verschließbaren Shunts variiert in den chirurgischen Studien sehr stark zwischen 13 – 66%^{60,83,101,135}. Diese weite Spanne ist zum einen dadurch zu begründen, dass die Autoren etwas unterschiedliche Kriterien und Grenzwerte für die portale Hypertension nutzen; zum anderen werden Tiere mit einer portalen Atresie teilweise ausgeschlossen, teilweise mit aufgenommen, wodurch sich der Anteil der komplett verschließbaren Shunts minimiert. 5 Hunde (28 %) fielen nur durch indirekte Anzeichen einer portalen Hypertension auf, bei allen war dies allein der Abfall des ZVD um mehr als $1 \text{ cm H}_2\text{O}$. Ähnliches wurde ebenfalls in einer chirurgischen Arbeit festgestellt¹⁸⁹ und weist auf eine höhere Sensitivität des ZVD zur Erkennung einer portalen Hypertension im Vergleich zur Pfortaderdruckmessung.

4.4.4 Coil-Implantation

4.4.4.1 Therapieprinzip

Ziel der Therapie des kongenitalen extrahepatischen portosystemischen Shunts ist der komplette Verschluss des Gefäßes unter der Vermeidung einer lebensbedrohlichen portalen Hypertension⁸⁴. Diesem Ziel wird ein progredienter Verschluss gerecht, welcher durch unterschiedliche Methoden zu erzielen ist. Die schrittweise chirurgische Ligatur benötigt mehrere Eingriffe. Das Prinzip des Ameroidkonstriktors beruht auf einem einmaligen Eingriff mit Anlegen des Ameroidkonstriktorrings um das Shuntgefäß, welches dann durch Quellen des Ameroids allmählich komplett verschlossen werden soll. Die Problematik bei dieser Methode ist das in der Literatur beschriebene gehäufte Auftreten von sekundären Shunts^{149,207}, wofür ein sehr rascher Verschluss verantwortlich gemacht wird^{149,231}. Der Einsatz eines Cellophanbandes zeigt in der Literatur Erfolgsraten von 63 % bis 92 %^{48,84,109}. Allerdings zeigen sich vermehrt Restshunts und sekundäre Shuntentwicklung in Langzeitkontrollen¹⁰⁹. Zudem sind weitere Studien bezüglich der Kanzerogenität des Cellophans und der Größe des Cellophanbandes notwendig.

Die Implantation von mit Polyesterfasern besetzten Drahtspiralen ist sowohl bei intrahepatischen^{2,19,115,154,172,231} als auch bei extrahepatischen Shunts^{19,116} des Hundes beschrieben. Durch die konsekutive Implantation mehrerer Coils wird das Shuntgefäß während des Eingriffes eingeengt. Die Hauptgefahr dieser Methode ist die spontane Coildislokation in Herz oder Lunge^{19,55,115,116,154,211}. Diese Problematik scheint vorrangig bei extrahepatischen Shunts aufzutreten und wird begründet in der Dehnung des Shunts bei Druckanstieg in der Pfortader¹¹⁵. Eine weitere Gefahr bei dieser Methode besteht in der Entstehung einer Thrombose an den Coils^{115,231}. Diese führt durch den plötzlichen Shuntverschluss zu einer schweren portalen Hypertension. Im Gegensatz dazu bleibt bei Patienten mit extrahepatischem Shunt durch unzureichende Reduktion des Shuntflusses der gewünschte Kompletverschluss im Langzeitergebnis oftmals aus (4/4¹¹⁵).

Durch den Einsatz einer kombinierten Coil-Stent-Technik soll eine Coil-Dislokation vermieden werden^{39,55,172}. Die Stents verkürzen sich allerdings häufig und werden

dadurch massiv verengt oder sie weisen zu weite Poren auf, so dass eine Coilmigration durch den Stent möglich ist¹¹⁵. Die Studie von Dertwinkel et al.³⁹ belegte bei extrahepatischen Shunts gute Erfolge mittels kombinierter Stent-Coil-Implantation, bei intrahepatischen Shunts entstanden häufig intrahepatische venöse Kollaterale. Entscheidender Nachteil des Stenteinsatzes sind die erheblichen Kosten der Stents, die den routinemäßigen Einsatz verneinen. In der vorliegenden Arbeit wurde durch die spezielle Art der Shuntmessung (geblockter Shuntdurchmesser) einer Coilmigration entgegengewirkt, so dass eine Coildislokation ohne weitere Manipulation nicht auftrat. Durch Fixierung des Coils an einen Führdraht konnte eine spontane Migration während der Implantation sowie die Fehlpositionierung^{19,115} vermieden werden. Die neuere Entwicklung in der interventionellen Kathethertherapie des PSS beim Hund sind der Einsatz von stabileren konischen Drahtspiralen¹⁸⁵ und der Einsatz von sogenannten Okkludern in Form eines Doppelschirmchen (Atrium Septum Defect Occluder)²¹², eines Zylinders (Vascular plug)⁷⁵ bzw. eines Zylinders mit 2 Öffnungen (Flow Restrictor)⁷⁵.

Ziel der gleichzeitigen antikoagulatorischen Therapie war eine Verhinderung der raschen Thrombosierung und somit eine Minimierung der Gefahr einer portalen Hypertension. Die Kombination der Coil-Embolisation mit einer gerinnungshemmenden Therapie ist bisher nur aus der eigenen Arbeitsgruppe in der Literatur beschrieben^{39,172,185} und wird in Kapitel 4.4.5 diskutiert.

Das Problem der unzureichenden Langzeitverschlussrate sollte in der aktuellen Studie durch die Implantation zahlreicher Coils unterschiedlicher Größe erzielt werden.

4.4.4.2 Coilformen und Coilauswahl

In der bisher größten publizierten Studie von Leveille et al.¹¹⁵ zum extrahepatischen Shunt wurde als erste Drahtspirale ein Edelstahl-Coil der Stärke 0,038 inch eingesetzt, weitere Coils der gleichen Stärke wurden dann vom Durchmesser etwas kleiner ausgewählt. Die aktuelle Studie modifizierte die Coilauswahl. Für die größeren Shuntdurchmesser war das Vorgehen ähnlich, allerdings wurde als letzter Coil immer mindestens ein weicher konischer Coil (Platin, 0,038 - 0,035 inch)

eingesetzt, letzterer wurde bei den kleineren Shunts auch alleinig verwendet. Ziel war es, ein möglichst enges Coilmaschenwerk zu erzielen und so die Restshuntrate zu minimieren. Prinzipiell wäre die Verwendung stabilerer Drahtspiralen (0,052 inches) möglich, dies wird jedoch bisher in der Literatur^{1,39,115,213} wegen der höheren Perforationsgefahr des Shunts nicht durchgeführt.

Alle Coils wurden so modifiziert, dass sie durch ein Gewinde an einen Führdraht gekoppelt werden konnten. Dies ermöglichte eine leichtere Steuerung und genaue Platzierung im Shuntgefäß.

Die Shuntgröße bestimmte sowohl die Coilgröße als auch das Drahtmaterial. Einheitliche Angaben zum Coildurchmesser der Coils in Relation zum Shuntdurchmesser bestehen in der Literatur nicht². In den Fällen, in denen vorher eine Stentimplantation erfolgte^{39,55}, war der Coildurchmesser weniger von Bedeutung, da hier die Coilmigration durch den Stent verhindert wurde. Problematisch gestaltet sich vor allem die Coilauswahl des ersten implantierten Coils bei der Implantation ohne Stent. Die Angaben zur Coilgröße variierten zwischen 2 mm^{2,115} bzw. 3 - 4 mm^{116,154} größer als der nativen Shuntdurchmesser. In der vorliegenden Arbeit wurde zur Bestimmung der Shuntgröße der geblockte Shuntdurchmesser genutzt, da der extrahepatische Shunt bei Erhöhung des Pfortaderdrucks vermutlich stark dilatiert¹¹⁵ und somit deutlich vom ungeblockten Shuntdurchmesser abweicht. Die Dehnbarkeit des extrahepatischen Shunts wurde erstmals in der aktuellen Studie untersucht. Es zeigte sich, dass der Shunt im Median um den Faktor 1,37 gedehnt werden kann, aber eine individuelle Schwankung zwischen dem Faktor 1,2 bis 1,7 auftritt. Die Auswahl eines Coils mindestens 2 mm größer als der geblockte Shuntdurchmesser führte damit zu erheblich größeren Coils als in der vergleichbaren Literatur^{2,115,116,154}.

Als Orientierungshilfe zur Bestimmung der Coilanzahl wurde in anderen interventionellen Arbeiten der Durchmesser des Shunts, der zu 75-80% reduziert sein sollte¹¹⁵ bzw. der angiographisch beurteilte Kontrastmitteldurchfluss durch den Shunt³⁹ genutzt. In der vorliegenden Arbeit richtete sich die Anzahl der nachfolgenden Coils zum einen nach den Ergebnissen der Druckmessung und zum anderen nach der postimplantatorischen Angiographie. In allen Fällen musste

allerdings eine erneute Shuntsondierung erfolgen. Dieses führte in der Literatur und in der aktuellen Studie mitunter zur Coildislokation und kann in Zukunft nur durch ein System vermieden werden, bei dem nach Implantation eines singulären Verschlusssystems keine erneute Shuntsondierung erfolgen muss^{75,185}.

4.4.5 Gerinnungshemmende Therapie

Heparin kommt sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin zur Thromboseprophylaxe bei verschiedenen Erkrankungen zum Einsatz^{36,43,65,66,91,112,177}. Die Coil-Embolisation eines PSS in Zusammenhang mit einer begleitenden gerinnungshemmenden Therapie wurde bereits in der eigenen Arbeitsgruppe eingesetzt^{39,172,185}.

4.4.5.1 Heparin

Heparin ist ein wasserlöslicher komplexes Glykosaminoglykan mit unterschiedlichem Molekulargewicht, man unterscheidet zwischen unfraktioniertem Heparin und niedermolekularem Heparin. Es kommt körpereigen in Mastzellen, basophilen Granulozyten sowie in Lunge, Leber, Darm und Gefäßzellen vor⁴⁷.

Heparin verstärkt die Wirkung der antikoagulatorischer Proteine, vor allem Antithrombin III (ATIII) und Heparin-Cofaktor II^{65,66}. Nach der Bindung von Antithrombin an Faktor Xa und an Thrombin dissoziiert Heparin aus dem Komplex und steht erneut zur Aktivierung bereit, wird nur in geringen Mengen intestinal resorbiert und daher ausschließlich parenteral angewendet⁴⁷. Heparin wird sowohl über die Leber abgebaut als auch über die Niere ausgeschieden¹⁶¹. Die Halbwertszeit von unfraktioniertem Heparin ist dosisabhängig und beträgt 1-2 h. Niedermolekulares Heparin hat eine deutlich längere Halbwertszeit¹¹⁹.

4.4.5.2 Heparinmonitoring

Die Heparinwirkung kann über verschiedene Mechanismen kontrolliert werden⁶⁶:

1. Bestimmung der activated clotting time ACT
2. Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastin Zeit aPTT

3. Messung der Anti-Faktor Xa-Aktivität

Die ACT-Messung korreliert positiv mit der Heparinkonzentration auch in hohen Bereichen im Gegensatz zur aPTT-Bestimmung³². Sie ist zudem weniger abhängig von der Verwendung der jeweiligen Reagenzien¹⁴³ und zeigt eine geringere intraindividuelle Streuung der Werte^{32,66}. Im Vergleich zur Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität ist die ACT-Messung deutlich einfacher und dadurch jederzeit durchführbar, was das Überwachungsmanagement deutlich erleichtert. Des Weiteren geht in die Messung der ACT auch die Neutralisation von Heparin im Heparin-Thrombozyten-Komplex¹⁶⁰ und die momentane Thrombozytenfunktion mit ein, im Gegensatz zur Bestimmung der aPTT und Anti-Faktor Xa-Aktivität^{30,98,118}. Das in dieser Studie verwendete Gerät nutzte Kaolin als Aktivator, dies wurde bereits mehrfach bei gesunden Hunden und bei Hunden unter Heparintherapie beschrieben^{30,54}. Außerdem benötigte das Gerät nur eine geringe Blutmenge (0,4ml pro Messung und es liegen publizierte Normwerte für den Hund vor⁵².

Der Zielwert der ACT ist in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben (> 200 - > 400 Sekunden) und ist sehr stark abhängig von der jeweiligen Indikation^{37,91,161}. Die aktuelle Studie nutzte die ACT-Ratio zum Ausgangswert mit einem Richtwert von 1,5 bis 2,0. Dieser wurde etwas über dem Richtwert in einer Studie⁵⁷ zum Heparinmonitoring beim Hund (ACT-Ratio 1,2-1,5) und einer Studie zur Hämodialyse beim Mensch (1,4 - 1,8)²²² ausgewählt, um der thrombogenen Wirkung der Polyestherfasern Rechnung zu tragen. Der gleiche Zielwert (1,5 bis 2,0) wird auch in einer aktuellen Publikation zur Dialyse bei Hund und Katze angegeben¹¹⁰.

4.4.5.3 Intravenöse Heparintherapie

Die Gabe eines initialen intravenösen Heparinbolus sollte eine der Coil-Embolisation zeitnahe ausreichende Heparinwirkung sicherstellen. Dies wird in der humanmedizinischen und veterinärmedizinischen Kardiochirurgie beschrieben^{64,92}. Weiterführend werden in der Humanmedizin häufig intermittierende Bolusinjektionen vorgenommen. Die statt dessen in der Studie verwendete Heparin-Dauertropfinfusion, welche auch in einer experimentellen Arbeit am Hund zur Hämodialyse beschrieben ist⁶⁶, sollte eine konstante Heparinwirkung über einen

bestimmten Zeitraum erhalten und die Zahl der ACT-Kontrollmessungen reduzieren. Die Ergebnisse zeigen, dass durch die Gabe der ersten intravenösen Heparinbolusinjektion von 100 IU/kg die erforderliche ACT nur bei 53 % erreicht werden konnte, im Anschluss an die Nachdosierung war bei allen Tieren der minimale Sollwert erreicht. Mögliche Ursachen für das mäßige Ansprechen der ACT auf die intravenöse Heparintherapie ist eine Heparinresistenz, welche sowohl in der Humanmedizin als auch bei Hunden⁵⁷ und Schafen⁹⁰ beschrieben ist. Beim Menschen wird eine Heparinresistenz bei fehlenden Ansprechen auf eine Dosis von 150 IU/kg Heparin befundet³¹. Die Ursachen der Heparinresistenz sind vielfältig und teilweise noch nicht genau geklärt, eine Rolle spielen unter anderem präoperativ erniedrigtes AT III und Albumin und eine erhöhte Thrombozytenzahl^{31,40,51,118,159}. Eine unzureichende ACT-Verlängerung kann vermieden werden durch eine zeitnahe Nachmessung der ACT und folglich Nachdosierung³¹, durch eine instrumentelle Messung des Heparineffektes (Hepcon HMS PLUS System, Medtronic^a)⁵¹ und durch eine Kontrolle des AT III-Abfalles nach Heparintherapie¹⁴⁶. Die Überwachung des AT III-Spiegels könnte zudem interessant für die Zukunft sein, da in einer humanmedizinischen Studie nachgewiesen werden konnte, dass der postoperative AT III-Spiegel die Zahl der Major-Komplikationen signifikant beeinflusst⁵¹.

Die intravenöse Dauertropfdosis am ersten Tag nach der Intervention betrug $32,1 \pm 7,8$ IU/kg/h. Vergleichbare Angaben aus der Veterinärliteratur fehlen bisher, obwohl die Dauertropfinfusion vereinzelt empfohlen wird⁶⁶. Zu beachten ist dabei, dass parallel 3x täglich 200 IU Heparin s.c. verabreicht wurden und die ACT-Ratio mit $2,01 \pm 0,25$ in etwa der Hälfte der Fälle über dem Richtwert (1,5-2,0) lag. In wieweit dies durch eine reine i.v. Therapie exakter eingestellt werden kann, muss zukünftig geprüft werden.

4.4.5.4 Subkutane Heparintherapie

Durch die zunächst zusätzlichen subkutanen Heparininjektionen sollte das Management der Patienten vereinfacht werden (keine Blutungsgefahr durch Abriss

^a Medtronic, Minneapolis, USA

der Infusionsschläuche). Eine alleinige subkutane Heparintherapie wird in der Humanmedizin bei der Behandlung von Venenthrombosen¹³⁷ und in der Veterinärmedizin bei der Therapie von Tumorerkrankungen¹⁷⁷ bzw. immunhämolytischen Anämie¹⁰ eingesetzt. Aufgrund des deutlich verzögerten Wirkeintrittes, der niedrigen Bioverfügbarkeit und der hohen Streuung der Halbwertszeiten bei reiner subkutaner Heparinabgabe⁸⁷ wurden beide Applikationsformen in Kombination eingesetzt.

Die aktuellen Ergebnisse belegen, dass die rein subkutane Heparintherapie in einer Tagesdosis von 600 IE/kg (in drei Einzeldosen) nicht effektiv ist, denn nach Absetzen der intravenösen Heparintherapie zeigte sich unter einer rein subkutanen Heparinabgabe kein signifikanter Unterschied der ACT zum Ausgangswert. Dies deckt sich mit einer anderen Studie, in welcher selbst nach einer adaptiven subkutanen Heparintherapie nur selten adäquate Heparinplasmakonzentrationen erreicht werden (gemessen über Anti-Faktor Xa-Aktivität) konnten⁷⁴.

4.5 Komplikationen

4.5.1 Intraoperative Komplikationen

In der aktuellen Studie gelang es bei allen Patienten, ohne Probleme in den Shunt zu gelangen. Eine Perforation des Shunts ist ebenfalls bei keinem Patienten aufgetreten. Dies ist als Folge der exakten Kenntnis der Shuntmorphologie durch die vorhergehende Ultraschalluntersuchung und die gewählte Technik mit weichen Drahtspiralen und einem maximal Katheterdurchmesser von 5 French zu werten. Besonders bei Verwendung größerer Katheter besteht die Gefahr der Shuntperforation¹⁸⁵.

Die Coilmigration in Herz oder Lunge wird in der Literatur als Hauptkomplikation in Zusammenhang mit der Kathethertherapie des PSS angesehen^{19,115,154,176,213}. Die größte Studie zum extrahepatischen Shunt¹¹⁵ beschreibt eine Dislokation in 4/7 Patienten und liegt damit etwas über der aktuellen Studie (3/18). Da beide Studien ähnliches Coil-Material verwendeten, ist der Unterschied vermutlich durch die unterschiedliche Coilauswahl (nativer versus geblockter Shuntdurchmesser) und die

Modifikation zu ablösbaren Coils zurückzuführen. In der aktuellen Studie waren alle Coildislokationen durch die erneute Shuntsondierung bedingt, exakte Angaben zum Dislokationsgrund finden sich in der Literatur¹¹⁵ nicht. Zur Vermeidung des Dislokationsproblem es bieten sich neben der oben bereits beschriebenen Möglichkeit einer zusätzlichen Stent-Implantation¹⁹ vor allem die Anwendung eines singulären Verschluss-systemes ohne erneute Shuntsondierung^{75,185}.

Die Operationsdauer mit einem Median von insgesamt 182,5 min (von Narkoseeinleitung bis Narkoseausleitung) scheint im Vergleich zu anderen Autoren (90-180 min¹¹⁵; 60 min²; 30-120 min¹⁹) recht lange zu sein, ergibt sich aber durch die Anzahl der in dieser Zeit durchgeführten Maßnahmen (Patientenvorbereitung, Angiographien, Portographien, Druckmessungen). Zudem machen obige Autoren keine Angaben dazu, mit welcher Maßnahme der eigentliche Eingriff begonnen bzw. geendet hat bzw. klammern die Angiographien aus ihrer Zeitangabe aus. Hunt et al.⁸⁴ geben beim Cellophane Banding bei extrahepatischen Shunts eine Operationsdauer von in der Regel < 60 min an, allerdings ohne Durchführung der portalen Druckmessungen. Die mediane Operationsdauer bei der chirurgischen Ligation extrahepatischer Shunts liegt bei 174⁸ bzw. 175¹⁴⁹ Minuten, auch hier fehlen genauere Angaben, was in dieser Zeit durchgeführt wurde. Beim Einsatz eines Ameroidkonstriktors wurde die Operationsdauer mit durchschnittlich 84 Minuten angegeben¹⁴⁹. Ein Vergleich der vorliegenden Studie mit den anderen Verschlussmethoden hinsichtlich der Dauer des Eingriffes ist daher aufgrund der sehr ungenauen Definition der Operationsdauer schlecht möglich. In der vorliegenden Arbeit beeinflussten 2 Faktoren die Dauer der Intervention, zum einen die Anzahl der implantierten Coils und zum anderen die Coildislokationen. Vermutlich wäre durch die Anwendung einer Single-Coil-Technik eine deutliche Reduktion der Interventionsdauer möglich.

4.5.2 Perioperative Komplikationen

4.5.2.1 Auswertzeitraum

Die aktuelle Studie wertete die perioperativen Komplikationen bis zum 30. Tag nach Intervention aus. Chirurgische Studien nehmen entweder den Entlassungszeitpunkt⁸⁵, das Fädenziehen⁸³ bzw. fix den siebten Tag²²⁴, 14. Tag⁶⁰ oder sogar den 30. Tag^{99,101,135,225} an. In der aktuellen Studie sind bei 23 Interventionen vier Major- und 30 Minor-Komplikationen aufgetreten.

4.5.2.2 Portale Hypertension

In 1/18 (6 %) Fällen kam es zu einer schweren portalen Hypertension. Diese Komplikation wird bei allen anderen Therapiemethoden in sehr unterschiedlicher Häufigkeit beschrieben. Allerdings gilt es zu beachten, dass die meisten Arbeiten nur die Zahl der tödlich verlaufenden Fälle nennen.

Studien zum chirurgischen Verschluss mittels Ligatur geben unterschiedliche Raten von 1,5 %⁷⁷, 2%^{83,101}, 7,1%⁷¹, 6,7%²¹⁷, 9,1%¹⁸⁹ und 6,7%¹⁹¹ an, allerdings sind auch hier nur die tödlich verlaufenen Fälle beachtet worden. Der Einsatz eines Ameroidkonstriktors führte bei 2/12 Hunden (14%)²⁰⁸ bzw. bei 1/168 Hunden (0,5 %)¹³⁵ zu einer tödlichen portalen Hypertension.

Beim Verschluss des Shunts mittels Cellophan Banding trat bei 2/106 Hunden eine schwere portale Hypertension mit Todesfolge auf (1,8%)⁸⁴, allerdings wurde auch hier nicht angegeben, wie viele Tiere Symptome einer portalen Hypertension zeigten, aber überlebten. Bei der Coil-Embolisation des Shunts ist eine tödlich verlaufende bzw. lebensbedrohliche portale Hypertension bei 1/5 extrahepatischen¹¹⁵ bzw. 2/4 intrahepatischen²³¹ Shunts beschrieben. Dieses Risiko scheint unter der intravenösen Heparinzufuhr reduziert und trat in der aktuellen Studie bei keinem Hund während der intravenösen Heparintherapie und nur bei 1/18 Hund nach deren Absetzen auf. Es bleibt zu spekulieren, ob durch eine Verlängerung der Mindestdauer der intravenösen Heparintherapie von z.B. 24 auf 48 Stunden die Komplikation vermieden werden kann. Ein weiterer Punkt, der für die verzögernde Wirkung des Heparins auf den Shuntverschluss spricht, ist die signifikante Abnahme

der absoluten ACT-Zeiten vor dem Verschluss. Bemerkenswert dabei ist, dass die ACT-Ratios einen solchen signifikanten Zusammenhang nicht aufwiesen.

Zur Vermeidung einer portalen Hypertension wurde von uns wie auch von anderen Autoren der intraoperativen Druckmessung große Bedeutung zugemessen^{21,83,83,88,129,189,230}. Nach Coil-Implantation wurde der Coil im Shunt wenn möglich nochmals passiert und direkt eine PA-Druckmessung durchgeführt. Diese Manipulation mit dem Katheter am bereits implantierten Coil birgt allerdings das Risiko einer Coilmigration. Alternativ zu dieser Methode ist eine perkutane Pfortadersondierung über die Milzvene möglich, dabei besteht allerdings durch den erhöhten Pfortaderdruck nach der Coil-Implantation ein erhebliches Blutungsrisiko¹¹⁵ und ist daher nur zur Diagnostik und Embolisation von Restshunts ohne Heparintherapie einsetzbar. Alternativ zur Milzvenenpunktion bzw. zu einem Mesenterialvenenzugang nach Laparatomie wäre eine Messung des Lebervenenwedgedrucks nach der Coil-Implantation, wie sie zur Beurteilung der portalen Hypertension beim Hund in einer aktuellen Arbeit empfohlen wird¹⁶. Inwieweit der Pfortaderdruck mit dem Lebervenenwedgedruck bei Patienten mit Lebershunt und daraus resultierenden Lebergewebsveränderungen vergleichbar ist, bleibt noch zu untersuchen. Eine zusätzliche Laparatomie, wie von Asano et al.² empfohlen, ist aufgrund der begleitenden gerinnungshemmenden Therapie bei unserer Verschlussmethode ebenfalls nicht möglich, daher rücken andere indirekte Methoden der Erkennung einer portalen Hypertension wie der Abfall des zentralen Venendruckes in den Vordergrund^{189,190}.

In der Literatur wird mehrfach beschrieben, dass eine portale Hypertension auch noch mehr als 24 h nach dem komplikationsfrei verlaufendem Eingriff auftreten kann^{12,169}. Daher erscheinen regelmäßige Ultraschallkontrollen nach Hinweisen auf Aszites, die Shuntflusskontrolle sowie die engmaschigen Blutuntersuchungen und Intensivüberwachung mit kontinuierlicher Kontrolle von Blutdruck, Herzfrequenz, zentralem Venendruck in den Folgetagen nach dem Eingriff sinnvoll.

Bei einer chirurgischen Ligatur besteht im Falle einer akut auftretenden portalen Hypertension die Möglichkeit zur Lösung der Ligatur. Das Entfernen der Coils ist bei zwei Hunden mit intrahepatischem Shunt beschrieben²³¹, ist allerdings beim Einsatz

mehrerer Coils¹⁷⁶ und bei bereits eingesetzter gerinnungshemmender Therapie nur schwer bzw. nicht möglich, hier würde sich eine Single-Coil-Technik möglicherweise als vorteilhafter erweisen. In der aktuellen Studie konnte die portale Hypertension durch medikamentelle Lyse des Thrombus am Coil therapiert werden, ob dies immer erfolgreich ist, bleibt zu prüfen.

4.5.2.3 Zentralnervöse Störungen

2/18 Patienten zeigten postoperativ leichte neurologische Ausfälle, die vereinbar mit einer postligatorischen neurologischen Dysregulation sind^{83,84,190}. Damit ist die Häufigkeit des Auftretens (11 %) vergleichbar mit anderen Studien (chirurgische Ligatur: 14,3%⁸³, 7,1%⁷⁷; Cellophane Banding: 10%⁸⁴), allerdings waren es stets milde Symptome und in keinem Fall generalisierte Krampfanfälle. Das zeitliche Auftreten der neurologischen Symptomatik entspricht den Angaben in der Literatur^{68,73,133}. Die postoperativen neurologischen Ausfälle zeigen sich häufig erst nach einer Phase ungestörten Allgemeinbefindens. Beide Patienten erhielten keine antikonvulsive Therapie und die neurologischen Symptome verschwanden komplett innerhalb 48 h. Auch wir konnten keine prädisponierenden Faktoren bzw. Ursachen für das Auftreten der postoperatorischen neurologischen Ausfälle feststellen, Ammoniakgehalt und Blutzucker befanden sich bei beiden Patienten im Normbereich.

4.5.2.4 Blutungen

Bei der chirurgischen Therapie sind massive Blutungen bei Patienten mit PSS aufgrund operativer Gefäßverletzungen bzw. aufgrund Abnormalitäten im Gerinnungssystem hinreichend bekannt und führen bei 2 – 10 % der Patienten zum Tod^{62,101,132,135,169}. Häufig kann bereits präoperativ eine Verlängerung der aPTT bei Patienten mit PSS festgestellt werden¹⁵⁰. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit vor Einsatz der gerinnungshemmenden Therapie bei allen Patienten der Gerinnungsstatus überprüft, welcher zu diesem Zeitpunkt bei keinem der Hunde auffällig war.

Bei 3/18 Patienten traten nach dem Eingriff kleinere selbstlimitierende Blutungen am ZVK auf. Dies ist in der Literatur zur Hämodialyse bei Kombination aus ZVK und Heparintherapie bereits beschrieben¹¹¹. Um größere Blutungen zu vermeiden, wurde in der aktuellen Studie nach dem Eingriff das Einführbesteck (6 F Innendurchmesser) durch einen ähnlich großen ZVK (8 F Außendurchmesser) ausgetauscht und die Punktionsstelle somit weitestgehend verschlossen.

Ein Hund zeigte am Ende des 1. Tages nach der Intervention eine massive zervikale und thorakale Blutung und verstarb. Da postmortal keine Gefäßverletzung nachgewiesen werden konnte, kann dies als Ursache ausgeschlossen werden. Die bei dem Patienten festgestellte Thrombopenie war nur geringgradig und erklärt ebenfalls nicht die Blutungstendenz. Die deutliche Erhöhung der ACT in den 24 h vor Tod des Patienten belegt wie bei den anderen Patienten mit schweren Blutungen festgestellt (siehe unten), dass das Blutungsrisiko bei einer ACT > 200 sec im Tagesmittel deutlich ansteigt.

Als Nebenwirkung der subkutanen Heparintherapie traten in der aktuellen Studie bei 3/18 Blutungen an den Punktionsstellen auf, ähnliches ist auch in einer anderen Arbeit beim Hund beschreiben¹⁴⁶. Es bieten sich dabei verschiedene Lösungsansätze. Die aktuellen Daten lassen vermuten, dass eine Begrenzung der ACT auf unter 200 Sekunden das Blutungsrisiko minimiert. Alternativ könnte auf die subkutane Gabe ganz verzichtet werden und ein rein intravenöses Management durchgeführt werden¹⁸⁵. Eine weitere Möglichkeit ist die Umstellung auf niedermolekulares Heparin. Letzteres hat beim Hund nach subkutaner Gabe gleiche Wirkung und keine Nebenwirkungen im Vergleich zu unfractioniertem Heparin¹⁴⁴.

Zwei Hunde zeigten 2 Tage nach der Intervention Meläna. Vergleichbares ist nach dem Shuntverschluss bereits mehrfach berichtet und wird dort meist als Zeichen einer portalen Hypertension gewertet^{15,102,135,189,197}. Letzteres konnte in den aktuellen Fällen anhand des langsamen Shuntflusses ausgeschlossen werden. In beiden Fällen war die ACT im Mittelwert des Vortages über 200 Sekunden. In wie weit es sich um eine reine Nebenwirkung der hohen Heparintherapie oder kleinere gastrointestinale Ulzerationen bzw. eine Kombination handelte, bleibt offen.

Blutungen sind in dieser Studie die am häufigsten gesehene Komplikation. Die Analyse der Tagesmittelwerte der ACT am ersten Tag zeigte einen signifikanten Einfluss auf diese Komplikation. Die Analyse lässt weiterhin spekulieren, dass durch die Begrenzung auf einen Höchstwert von 200 Sekunden diese Problematik zukünftig minimiert werden könnte.

4.5.2.5 Gastrointestinale Ulzeration

Der massive blutige Durchfall bei einem Patienten am 7. Tag nach der Intervention basierte vermutlich auf einer Kombination einer enteralen Ulzeration und der antikoagulatorischen Therapie. Eine portalen Hypertension wurde durch den langsamem Shuntfluss als Ursache ausgeschlossen. Einzelfälle von schweren Magendarm-Ulzeration sind bei Hunden mit PSS beschrieben²⁴ und viele Hunde zeigen vorberichtlich Magen-Darm-Symptome wie Erbrechen, Durchfall und Meläna¹³⁵.

4.5.2.6 Respiratorische Störungen

Insgesamt zeigten 4/18 Hunden einige Tage nach der Intervention respiratorische Symptome und zwei verstarben in Folge einer ausgedehnten Pneumonie. Sowohl in chirurgischen^{101,102} als auch interventionellen Studien^{115,172,214} wird von Einzelfällen mit tödlich verlaufenden Pneumonien berichtet. In den meisten Fällen wird als Ursache der Pneumonie eine Aspiration angenommen¹⁰¹. Eine andere mögliche Erklärung für das gehäufte Auftreten von Pneumonien ist eine mögliche Translokation von Bakterien aus der Pfortader in die systemische Zirkulation^{78,203}. Patienten mit PSS sind besonders anfällig für eine Bakteriämie, insbesondere gegenüber gram-negativer Bakterien⁷⁹, welche in beiden Fällen kulturell isoliert werden konnten. Die Lebergewebsveränderungen und der operative Eingriff an sich schwächen das retikuloendotheliale System der Patienten⁷⁸. Durch die fehlende Filterfunktion gelangen die Bakterien weiter in den systemischen Kreislauf. Aus diesem Grund sollten die Patienten möglicherweise prophylaktisch noch besser im gram-negativen Bereich antibiotisch abgedeckt werden. Insbesondere sollte der

Einsatz von Aminoglykosid- und Fluoroquinolon-Antibiotika überlegt werden, die nur eine minimale Endotoxinfreisetzung bedingen⁷⁹.

4.5.2.7 Aszites

16/18 (89%) Hunde der aktuellen Studie zeigten temporär Aszites. Im Vergleich zu chirurgischen Arbeiten (3,5 bis 42 %) ^{15,132,135,149,189} erscheint dieser Prozentsatz sehr hoch. Allerdings gilt die Sonographie als das sensitivste Verfahren zur Detektion eines Aszites⁴² und in den betroffenen Studien gibt es keine Angaben zur Untersuchungstechnik der abdominalen Umfangsvermehrung bzw. Aszites. Dies lässt vermuten, dass nur klinisch sichtbarer schwerer Aszites bzw. eine massive Organschwellung gewertet wurden. Bei Beachtung der Tatsache, dass keiner der Hunde in der vorliegenden Studie einen klinisch manifesten Aszites zeigte, relativieren sich die hohen Zahlen wieder.

Die postoperative Aszitesentstehung wird als Reaktion auf ein Zusammenspiel von erniedrigtem onkotischem Druck durch die Hypoproteinämie, erhöhtem vaskulärem Druck im Portalsystem und erhöhtem Blutvolumen sowie erhöhtem hydrostatischen Druck in der Mesenterialzirkulation angesehen^{115,170}. Allerdings gibt es auch Autoren, die den Aszites nicht im Zusammenhang mit portaler Hypertension sehen^{80,189}. In der Regel wird die Flüssigkeitsansammlung innerhalb 1-3 Wochen problemlos resorbiert^{80,115,169,189}, gleiches galt auch in der vorliegenden Studie. Die Tiere erhielten in der aktuellen Studie bereits am 1 Tag post OP Futter, um einer Hypoproteinämie entgegenzuwirken, was auch in der Literatur so empfohlen wird¹⁰¹. Zudem erfolgte bei einem Gesamteiweiß < 30 g/l eine Plasmatransfusion.

4.5.2.8 Thrombopenie

Alle Patienten zeigten einen deutlichen Abfall der Thrombozyten nach der Intervention, teilweise bis in einen kritischen Bereich unter $30 \times 10^9/L$. Sowohl in der Humanmedizin¹⁸⁰ als auch bei gesunden Hunden¹⁴⁵ ist ein Abfall der Thrombozyten in Zusammenhang mit einer Heparintherapie beschrieben. Auch beim chirurgischen Shuntverschluss kann es zu einer leichten Thrombopenie kommen⁹⁹.

4.5.2.9 Kollaterale der Milzvenen

Bei 4 Patienten mit einem Milzvenenshunt zeigten sich in der Portographie durch den Verschluss der Milzvenen Kollateralgefäße von der Milz zur VCCa. Aufgrund der Shuntform dieser Patienten wurden die Coils zu nah an der Milzvene implantiert und diese dadurch verschlossen. Allerdings stellten die Kollateralen keinen portokavalen Shunt dar, da kein Pfortaderblut retrograd in die Milz fließen konnte. Alle 4 Hunde zeigten einen unauffälligen ATT. In der Literatur ist diese Problematik bisher nicht erwähnt, vermutlich weil die chirurgische Therapie nicht so nahe an die Milzvene geht oder weil in den Kontrollen keine Darstellung der Milzvene erfolgte.

4.6 Erfolg der Therapie nach einem Eingriff

4.6.1 Akut-Erfolgsrate

In den meisten chirurgischen Arbeiten zum Verschluss des PSS ist nur die Mortalitätsrate angegeben, um den Kurzzeiterfolg der gewählten Verschlussmethode zu definieren. Die Akuterfolgsrate berechnet sich aus $100 \% - \text{Mortalitätsrate}$ und wurde aktuell definiert als erfolgreiche Implantation und Überleben bis zum 30. Tag nach der Intervention.

Die **Multiple-Coil-Technik mit Heparin** zeigte eine Akut-Erfolgsrate von 83 % und liegt damit deutlich über dem Erfolg der **Multiple-Coil-Technik ohne Heparin** mit 58%¹¹⁵. Eine kürzlich publizierte Studie zum **Vascular Plug** bei sieben Hunden⁷⁵ mit komplett verschließbarem Shunt zeigte eine Akut-Erfolgsrate von 83%. Eine aktuelle Studie zur **Single-Coil-Technik mit Heparin** weist ähnliche Ergebnisse auf (80%)¹⁸⁵.

Zum Vergleich mit der **Seiden-Ligatur** wurden zwei große internationale Studien aus Australien (n = 49)⁸³ bzw. Holland (n = 66)¹⁰¹ und eine Studie aus Deutschland (n = 39)⁴ herangezogen. Die Akut-Erfolgsrate betrug 98%, 69% bzw. 79%. Allerdings gilt zu berücksichtigen, dass Hunde mit einer Pfortaderatresie in der australischen Studie ausgeschlossen (ca. 10%), in der holländischen Studie dagegen als Therapieversager gewertet und in der deutschen Studie nicht detailliert aufgelistet sind.

Die größte Studie zum **Ameroidkonstriktor** weist eine Akuterfolgsrate von 93% auf¹³⁵, zwei weitere Studien belegen ähnliche Ergebnisse (93%²²⁴, 86 %²⁰⁷).

Die bisher größte Studie zum **Cellophane Banding** mit partieller Einengung zeigte eine sehr hohe Akut-Erfolgsrate von 92% (87/95)⁸⁴. Eine Folgearbeit wies ähnliche Ergebnisse auf (88%⁴⁸). In 2 weiteren Studien sind sogar gar keine Todesfälle beschrieben^{109,230}.

In den bisherigen Arbeiten zur Coilembolisation liegt die Akut-Erfolgsrate bei 84 %¹⁹ bzw. 58 % bei extrahepatischen Shunts¹¹⁵, in der Studie von Dertwinkel et al.³⁹ überlebten alle drei Patienten mit extrahepatischem Shunt. Ein Vergleich der Studien ist nur eingeschränkt möglich, da häufig nicht unterschieden wird zwischen extra- und intrahepatischen Shunts und zudem nicht immer eine Differenzierung zwischen komplett verschließbaren und nur teilweise verschließbaren Shuntgefäßen gemacht wird. Die Kontrollzeitpunkte variieren stark und auch die Methoden zur Messung eines Therapieerfolges sind sehr unterschiedlich. Zu beachten sind außerdem auch die teilweise sehr geringen Fallzahlen von 3 Patienten³⁹, 6 Patienten¹⁹ bzw. 10 Patienten²³⁰. Die Akut-Erfolgsrate lässt genau wie die Mortalitätsrate keinen Schluss über die Effektivität der gewählten Methode zu. So ist in einigen Studien die Mortalitätsrate niedrig, allerdings führte die gewählte Methode bei den überlebenden Patienten nicht immer zum Verschluss des Gefäßes bzw. der Langzeiterfolg wurde nicht geprüft. Die Akut-Erfolgsrate bzw. Mortalitätsrate sollte daher immer in Zusammenhang mit den Langzeitergebnissen gesehen werden.

4.6.2 Funktioneller Verschluss und Kompletverschluss

Der funktionelle Verschluss wurde in der vorliegenden Studie anhand des oralen Ammoniak-Toleranztests beurteilt. Die basalen Ammoniakwerte besitzen zur Diagnostik eines PSS eine hohe Sensitivität^{53,167}, in der Kontrolluntersuchung nach Verschluss sind die Basalwerte allerdings oft unsensitiv und nur stimulierte Werte zeigen eine Veränderung^{48,224}. Bei der Interpretation muss der technische Aufwand der Ammoniakbestimmung wie auch die individuelle Absorptionsrate für NH₃ sowie die unterschiedliche Kapazität der Leber berücksichtigt werden^{139,164}. Zudem werden die Ergebnisse beim oralen Ammoniakbelastungstest beeinflusst durch individuell

unterschiedliche Verdauungs- und Darmdurchgangszeiten sowie gegebenenfalls vorliegender Inappetenz.¹²² Hinzu kommen beim venösen Ammoniakbelastungstest falsch negative Ergebnisse durch periphere NH₃- Aufnahme in Muskel und Gehirn^{33,34}. Die in der Literatur beschriebenen Untersuchungen zum Langzeiterfolg sind sehr unterschiedlich und beinhalten teilweise neben der klinischen Untersuchung nach shuntbezogenen Symptomen labordiagnostische und sonographische Untersuchungen^{55,154,230} oder auch nur labordiagnostische Untersuchungen^{77,84,116}. Einige Autoren setzen zusätzlich die Szintigraphie ein, um den Therapieerfolg zu kontrollieren^{35,72,109,115,207}. Durch labordiagnostische Leberfunktionstests bzw. –parameter und auch durch die Szintigraphie ist nur eine Aussage über den Funktionszustand der Leber allgemein machbar, Einschränkungen durch inkompletten Shuntverschluss oder durch die Entstehung multipler extrahepatischer Shunts oder durch das Vorliegen einer Pfortaderhypoplasie sind dadurch nicht zu differenzieren^{108,205}. Die Aussagekraft der sonographischen Untersuchung ist stark abhängig von äußeren Faktoren wie Einsehbarkeit der Leber / Lebergefäße, technische Ausstattung und Erfahrung des Untersuchers¹⁰⁸. Zur Sensitivität der sonographischen Untersuchung bezüglich der Detektion von erworbenen extrahepatischen Shunts und Restshunts fehlen in der Literatur bisher entsprechende Untersuchungen. Die aktuelle Studie nutzte zum Beweis des Verschlusses den Golden Standard, die Portographie, wie dies nur wenige andere Studien ebenfalls durchführen^{2,67,109,154}. Die Portographie ist die einzigste Untersuchungsmethode, bei der der ursprüngliche, zu verschließende Shunt beurteilt und eine definitive Aussage über den Verschluss des Shuntgefäßes und die entstandene Leberdurchblutung inklusive eventuell entstandener Shunts gemacht werden kann^{130,134}.

In der vorliegenden Studie zur **Multiple-Coil-Technik mit Heparin** zeigten 10/14 (71%) mehr als drei Monate nach dem Eingriff einen funktionellen Verschluss (normaler ATT) und angiographisch einen Kompletverschluss. Ursache für einen abnormen basalen Ammoniakwert waren in allen 4 Fällen Restshunts. Die Studie zur **Multiple-Coil-Technik ohne Heparin**¹¹⁵ beschreibt keine Kontrolluntersuchungen. Der **Vascular Plug** führt bei 80% der Hunde zum funktionellen Verschluss⁷⁵. Eine

aktuelle Studie zur **Single-Coil-Technik mit Heparin** weist die höchste funktionelle Verschlussrate auf (90%)¹⁸⁵. Nach **Seidenligatur** liegt die funktionelle Verschlussrate ähnlich (78%⁸³; ca. 75%¹⁰¹; geschätzt < 81%)⁴ der vorliegenden Studie. Aus einer anderen Arbeit zu erhöhten Gallensäuren nach Seidenligatur lässt sich ablesen, dass etwas 2/3 der nicht-funktionellen Verschüsse durch Restshunts und das letzte Drittel durch erworbenen Shunts bedingt sind¹⁸. Nach Einsatz eines **Ameroidkonstriktors** liegt die funktionelle Verschlussrate (mittels Szintigraphie ermittelt) bei 79%¹³⁵. Ähnliche Ergebnisse sind in anderen Studien berichtet^{85,149,192,224}. Als Ursache für den ausbleibenden funktionellen Verschlusses sind auch hier Restshunts oder multiple erworbene Shunts beschrieben^{135,208}. Beim **Cellophane Banding** mit partieller Einengung liegt die funktionelle Verschlussrate nach 8-10 Wochen bei 89%⁸⁴ bzw. 83%⁴⁸. Eine andere Arbeit fand dagegen mittels Szintigraphie nur bei 63% (10/16)¹⁰⁹ einen funktionellen Verschluss. Der ausbleibende funktionelle Verschluss konnte angiographisch in je der Hälfte der Fälle auf Restshunts bzw. multiple erworbene Shunts zurückzuführen werden¹⁰⁹.

Betrachtet man das Produkt aus Akuterfolgsrate und funktioneller Verschlussrate geteilt durch 1000, so zeigt sich die aktuelle Studie (Multiple-Coil-Technik mit Heparin) einen Wert von 0,60 sehr ähnlich zu der Studie zum Vascular Plug mit 0,66⁷⁵, allerdings gilt hier zu beachten, dass es sich in letzterer Studie stets um komplett verschließbare Shunts handelte. Die Werte bei Seidenligatur variieren sehr stark zwischen 0,76⁸³, 0,51¹⁰¹ bzw. geschätzten < 0,64⁴, je nachdem, wie die Hunde mit Pfortaderatresie gewertet wurden. Die großen Studien zu den progredienten chirurgischen Verschlusssystemen schneiden besser ab (0,73 Ameroidkonstriktor¹³⁵, 0,82 Cellophane Banding⁸⁴).

4.7 Zweiteingriff

Bei den 4 Patienten wurde aufgrund des bestehenden funktionellen Restshunts bei der 3-Monatsuntersuchung ein Zweiteingriff durchgeführt. Das Vorgehen bei Restshunts nach Ersteingriff wird in der Literatur entweder gar nicht angegeben oder nicht detailliert beschrieben. Mitunter wird ein Zweiteingriff nur empfohlen, wenn noch

klinische Beschwerden vorhanden sind^{60,97,205,216,225}. Dies wurde in der aktuellen Studie in dieser Form nicht durchgeführt, da die Patienten noch unter Diät standen und die alleinige diätetische und medikamentelle Therapie einen deutlichen Einfluss auf die klinischen Symptome hat²¹⁰.

In der aktuellen Studie verstarb einer der Hunde vermutlich aufgrund einer portalen Hypertension, bei den anderen 3 Patienten konnte später angiographisch ein Kompletverschluss dokumentiert werden, wobei einer davon multiple Shunts entwickelte. Eine mögliche Erklärung für die Entwicklung der tödlichen portalen Hypertension bzw. der multiplen Shunts ist, dass manche Patienten aufgrund der Pfortader-Hypoplasie eine weitere Shunteinengung nicht tolerieren⁶⁰.

Die zukünftige Entscheidung über die Therapie solcher Patienten muss noch geprüft werden, da einerseits ein erhebliches Risiko auch beim Zweiteingriff besteht, andererseits Hunde mit Restshunt oftmals klinische Rezidive und eine verkürzte Überlebenszeit aufzeigen^{76,83}.

4.8 Langzeitkontrollen

Nur wenige Studien machen Angaben zum Langzeiterfolg und nutzen sehr subjektive Angaben wie z.B. telefonische Besitzerumfragen nach dem klinischen Befinden der Tiere bzw. unterscheiden dabei nicht zwischen komplett verschlossenen bzw. partiell verschlossenen Shunts, dies erschwert den Vergleich der Studien untereinander. In der vorliegenden Studie konnten 71 % der überlebenden Patienten ca. 1 Jahr nach der letzten Coil-Embolisation untersucht werden. Beide Hunde mit multiple extrahepatischen Shunts zeigten normale basale Ammoniakwerte, aber erhöhte Stimulationswerte, dies macht die bereits früher beschriebene²³⁰ Bedeutung eines Belastungstestes zur Detektion kleinerer Shunts deutlich. Auffällig ist die Diskrepanz im ATT bei einem Patienten, welcher trotz bewiesener erworbener Shunts bei der 3-Monatskontrolle noch einem normalen ATT und bei der Jahreskontrolle einen erhöhten Wert im ATT aufwies. Dies ist möglicherweise in der bereits oben genannten Problematik der NH_3 -Bestimmung begründet. Andererseits ist auch für den Gallensäurenstimulationwert nach Cellophane Banding ein Anstieg zwischen der

2-Monats- und der Langzeitkontrolle (> 6 Monate) beschrieben⁴⁸ und wird von den Autoren spekulativ auf später erworbene Shunts zurückgeführt. Ob dies tatsächlich so ist oder es sich um Rekanalisierungen handelt, müsste angiographisch untersucht werden.

4.9 Abschließende Bewertung der Studie

Die Ergebnisse der vorgestellten Studie zeigen eine mäßige Akut-Erfolgsrate bei einer guten funktionellen Verschlussrate. Die Coil-Embolisation multipler Coils in Kombination mit einer antithrombotischen Heparintherapie konnte bei allen überlebenden Patienten ein Komplettverschluss des Shuntgefäßes erzielen. Um die Akut-Erfolgsrate zu erhöhen, sollten zum einen die Komplikationen in Zusammenhang mit Blutungen vermieden werden. Dazu ist eine Veränderung des ACT-Monitorings in Zusammenhang mit der Heparinapplikation nötig. Des Weiteren kann über eine Veränderung der antibiotischen Versorgung der Patienten dem Entstehen von Pneumonien entgegengewirkt und durch den Einsatz eines singulären steiferen Coils die Gefahr einer Coilmigration eventuell verhindert werden.

5 Zusammenfassung

Die Therapie des kongenitalen extrahepatischen portosystemischen Shunts hat einen kompletten Verschluss des Shuntgefäßes bei gleichzeitiger Vermeidung einer portalen Hypertension zum Ziel. Aufgrund der Minderentwicklung der intrahepatischen Pfortadergefäße muss dies beim Großteil der Patienten progredient erfolgen. Dazu sind verschiedene chirurgische Methoden beschrieben (partielle Seidenligatur, Ameroid Konstriktor, Cellophane Banding). Vor einigen Jahren wurde eine kathetergestützte Therapiemethode beim Hund vorgestellt, bei der mehrere Coils in das Shuntgefäß eingesetzt werden („Multiple-Coil Technik“). Hauptproblem dieser Methode war neben der Coil-Dislokation eine zu schnelle Thrombose am Coil mit nachfolgender portaler Hypertension. In der vorliegenden Arbeit sollte die Hypothese geprüft werden, dass einerseits durch eine Coilauswahl anhand des geblockten Shuntdurchmessers und die konsekutive Implantation mehrerer Coils ein Langzeitverschluss des Shuntgefäßes erzielt werden kann und andererseits die Heparintherapie eine rasche Thrombose und Entstehung einer portalen Hypertension verhindert.

Es wurden prospektiv Hunde mit einem singulären extrahepatischen kongenitalen Shunt in die Studie aufgenommen. Ausgeschlossen wurden Tiere aufgrund der Besitzerentscheidung zu einer anderen Therapie oder eines Shuntdurchmessers im Ultraschall vom mehr als 8 mm. Nach einer medikamentellen und diätetischen Stabilisierungsphase von mind. 4 Wochen erfolgte die Intervention. In Vollnarkose wurde ein Katheter über die rechte Vena jugularis externa retrograd durch den Shunt bis in die Pfortader eingeführt. Angiographie, Einstufung des Entwicklungsgrades der intrahepatischen Pfortadergefäße, Messung des Shuntdurchmessers, Pfortaderdruckmessung und weitere hämodynamische Messungen wurden ungeblockt und nach einer temporären kompletten Shuntblockade mittels Ballonkatheter durchgeführt. Beim Ablassen des Ballons wurde der geblockte Shuntdurchmesser ermittelt. Anhand der Druck- und hämodynamischen Messungen erfolgte eine Einstufung der Shunts in partiell oder komplett verschließbar. Vor

Beginn der Coil-Embolisation erhielten die Patienten 100 I.E./kg unfraktioniertes Heparin direkt in die Pfortader, und die kontinuierliche intravenöse Heparinzufuhr von 25 I.E./kg/h startete. Es wurden verschieden kommerzielle freie Coils so modifiziert, dass sie mittels Führdraht replatzierbar waren. Abhängig vom geblockten Shuntdurchmesser wurde unterschiedlich große Coils und eine unterschiedliche Anzahl an Coils (1 - 3) primär implantiert, ggf. wurden weitere Coils eingesetzt, um eine portokavale Druckdifferenz zwischen 10 und 15 cm H₂O und eine Reduktion der Shuntflusses zu erzielen.

Postoperativ wurde zusätzlich zur kontinuierlichen intravenösen Heparinzufuhr (25 I.E./kg/h) subkutan Heparin injiziert (3 x täglich 200 I.E./kg). Die Activated Clotting Time wurde durch Modifikation der kontinuierlichen Heparindosis und ggfs. durch intravenöse Bolusinjektionen beim 1,5 bis 2 fachen des Ausgangswertes eingestellt. Die Dauer der Heparintherapie und der Entlassungszeitpunkt richteten sich nach der Entwicklung bzw. dem Verschwinden eines Aszites als Zeichen einer portalen Hypertension.

3 Monate nach der ersten Coil-Embolisation erfolgte eine Bewertung des Shuntverschlusses mittels Portographie und des funktionellen Verschlusses mittels Ammoniakbelastungstest. Bei portographisch sichtbarem Restshunt schlossen sich weitere Coil-Embolisationen ohne begleitende Heparintherapie an. Das restliche intra- und postoperative Vorgehen entsprach dem der ersten Coil-Embolisation. 12 Monate nach der letzten Coil-Embolisation wurde eine erneute Kontrolluntersuchung mit Ammoniakbelastungstest durchgeführt.

Insgesamt wurden 18 Hunde in der Studie ausgewertet. Im Vorbericht hatten 17/18 Hunden zentralnervöse Symptome. Das mediane Alter der Tiere zum Zeitpunkt der Intervention betrug 10,9 Monate (Bereich 5,0 - 80,5 Monate), sie hatten ein mittleres Körpergewicht von $4,88 \pm 2,20$ kg. Die Angiographie zeigte 14 portokavale Shunts, 3 Portoazygos Shunts und 1 Portophrenico Shunt. Gemäß der direkten bzw. indirekten Anzeichen einer portalen Hypertension galt der Shunt bei 16 Hunden als partiell und bei 2 Hunden als komplett verschließbar, angiographisch war bei 7/18 Tieren eine Pfortaderhypoplasie zu erkennen. Der geblockte Shuntdurchmesser betrug im Mittel $7,66 \pm 0,99$ mm. Es wurden zwischen 1 – 5 (Median 2) Coils implantiert. Bei 3 Tieren

kam es durch die erneute Kathetermanipulation zur Dislokation des zuvor implantierten Coils, bei allen Patienten konnte der dislozierte Coil entfernt und die Implantation fortgesetzt werden.

Die kontinuierliche intravenöse Heparintherapie wurde bei 2 Hunden frühzeitig abgebrochen und dauerte bei den anderen 16 Patienten im Median 36 Stunden (24-116 Stunden). Die Dauer der subkutanen Heparintherapie betrug im Mittel $3,7 \pm 1,9$ Tage (zwischen 2 und 7 Tagen).

Am Tag nach der Intervention war bei allen Patienten ein Shuntfluss nachweisbar und keiner der Patienten hatte zu diesem Zeitpunkt Anzeichen einer portalen Hypertension. Bei 13/16 konnte 10 – 60 Stunden ($31,6 \pm 17,0$) nach Ende der intravenösen Heparintherapie sonographisch ein Shuntverschluss dokumentiert werden. In den letzten 2 Tagen vor dem Shuntverschluss zeigte sich ein signifikanter Abfall ($P < 0,0001$, $n = 12$) der ACT-Zeiten.

Drei Hunde verstarben in der postoperativen Phase, einer aufgrund schwerer Blutungen, ein weiterer aufgrund einer Pneumonie und der dritte aufgrund einer schweren gastrointestinalen Blutung, gefolgt von Gerinnungsstörungen und Pneumonie. Ein Hund entwickelte eine portale Hypertension nach Absetzen des intravenösen Heparins, konnte aber mittels Lysetherapie erfolgreich behandelt werden. Schwere Blutungen in Zusammenhang mit der Gerinnungstherapie traten bei insgesamt 6 Hunden auf, diese hatten signifikant höhere ACT-Werte ($P = 0,0052$) als die Hunde ohne schwere Blutungen.

15 Hunde wurden aus der Klinik entlassen. Ein Hund wurde auf Besitzerwunsch trotz guten Befindens nicht zur 3 Monatsuntersuchung vorgestellt. Bei 10 der untersuchten 14 Hunde zeigte sich ein funktioneller Shuntverschluss anhand eines normalen Ammoniak-Toleranztestes und gleichzeitig ein kompletter Shuntverschluss in der Angiographie. Bei drei der vier Hunde mit angiographischem Restshunt und erhöhtem basalem Ammoniakgehalt konnte der Shunt in einer zweiten ($n = 2$) bzw. dritten ($n = 1$) Coil-Embolisation komplett verschlossen werden. Der vierte Hund verstarb aufgrund einer schweren portalen Hypertension.

12 Monate nach der letzten Intervention konnten 10 der 14 überlebenden Patienten einer erneuten Untersuchung unterzogen werden. Im Ammoniakbelastungstest zeigten alle Patienten einen basalen Ammoniakgehalt im Referenzbereich, nur bei zwei Patienten, welche multiple extrahepatische Shunts entwickelten, war der Stimulationswert erhöht.

Durch die Auswahl des Coils anhand des geblockten Shuntdurchmessers kann eine spontane Coildislokation verhindert werden. Die Kathetermanipulation zur Implantation des folgenden Coils bietet dennoch das Risiko zur Coildislokation. Dies kann zukünftig nur durch eine Singuläre Coil-Technik umgangen werden. Unter der intravenösen Heparintherapie ist das Risiko einer portalen Hypertension gering. ACT-Werte über 200 Sekunden sind mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden und sollten zukünftig vermieden werden. Mit Absenken der Heparindosis und der damit verbundenen Abnahme der ACT in den Bereich unter 150 - 180 Sekunden kommt es oftmals zum Shuntverschluss. Die Akuterfolgsrate ist mit 83% relativ gering und sollte durch Optimierung der Gerinnungstherapie verbessert werden. Die Verschlussrate nach 3 Monaten ist mit 71% gut, in wieweit ein späterer spontaner Verschluss auftreten kann, muss zukünftig untersucht werden.

6 Summary

The aim of the management of congenital extrahepatic shunts is the complete closure of the shunt in conjunction with preventing portal hypertension. The closure has to be in a progressive way because of the underdevelopment of the intrahepatic portal veins. There are different surgical facilities reported (silk ligation, ameroid constrictor, cellophane banding). A few years ago an interventional method of closing the shunt by implanting multiple coils into the vessel was described. The main problems of this technique were coil dislocation and portal hypertension by thrombosis at the coils. The intention of this study is to examine if complete closure of the shunt could be obtained by choosing the coils on basis of blocked shunt diameter and consecutive implantation of multiple coils as well as preventing portal hypertension and premature thrombosis by heparin treatment.

All dogs with a congenital singular extrahepatic shunt were included in the study prospectively. Exclusion criteria were dogs with sonographical measured shunt dimension > 8 mm. After stabilization with conventional therapy (drugs and diet) over a period of at least 4 weeks the intervention was started. Under general anesthesia a catheter was placed through an approach from the right jugular vein retrograde through the shunt into the portal vein. Contrast angiography, graduation of portal perfusion, measurement of shunt dimension, portal vein pressure and hemodynamic measurements were performed before and after temporary complete shunt attenuation using a balloon catheter. The blocked shunt diameter was determined by deflating the balloon catheter. Due to portal pressure and the hemodynamical parameters the shunts were classified as partially or completely closable. Before coil embolization 100 IU/kg unfractionated heparin was injected directly into the portal vein and a continuous intravenous heparin administration of 25 IU/kg/h was started. Commercial coils got modified in a way to be detachable. Depending on the blocked shunt diameter 1 - 3 different coils were implanted. More coils were implanted when indicated to obtain a difference in portocaval pressure between 10 and 15 cm H₂O.

Postoperatively additional heparin was administrated subcutaneously (200 IU/kg q 8 h). Activated clotting time was adjusted between a ratio of 1.5 to 2.0 by modifying the continuous intravenous heparin dosage or by additional intravenous injections. The duration of the heparin treatment depended on presence or absence of ascites as sign of portal hypertension.

After 3 months a portography was performed and NH_3 was determined. An ammonia tolerance test was done in cases of normal basic NH_3 . If there was shunting detected by angiography, further coil embolizations without heparin treatment were attached. Follow-up examinations, including ammonia tolerance testing 12 month after the last intervention, were performed.

18 patients could be evaluated in this study. 17/18 dogs showed symptoms associated with the central nervous system. The mean age at the time of intervention was 10.9 month (range 5.0 – 80.5 months), the body weight was 4.88 ± 2.20 (mean \pm sd). 14 portocaval shunts, 3 portozygos shunts and 1 portophrenico shunt were identified angiographically. According to hemodynamic signs of portal hypertension 16 shunts could be classified as partially closable and 2 shunts as completely closable. 7/18 dogs showed a portal hypoplasia. Based on the blocked shunt diameter of 7.66 ± 0.99 mm between 1 – 5 coils (mean 2) were implanted. Due to catheter manipulation three dogs showed a coil dislocation of the implanted coil. The dislocated coil could be removed in all cases und the implantation continued.

The continuous intravenous heparin treatment was discontinued in two cases, in the other patients it took between 24 to 116 h (mean 36 h). Subcutaneous heparin was administered at a mean of 3.7 ± 1.9 days (range 2 – 7 days).

On the day after the intervention shunt flow was identified sonographically in all patients and no signs of portal hypertension were found. Complete closure of the shunt was documented in 13/16 dogs 10 - 60 h (31.6 ± 17.0) upon completion of the continuous intravenous heparin treatment. There was a significant decrease of ACT ($P < 0.0001$, $n = 12$) 2 days before complete shunt closure.

3 dogs died in the postoperative period, one dog because of severe hemorrhage, one dog due to pneumonia and one dog because of gastrointestinal hemorrhage in

combination with bleeding disorders and pneumonia. A further patient developed signs of severe portal hypertension after completion of the intravenous heparin treatment; this was managed successfully by medications. Severe hemorrhage due to heparin treatment was seen in 6 dogs. In all of them the ACT were significant higher ($P = 0.0052$) than in dogs without severe hemorrhage.

15 dogs were discharged from hospital and were re-assessed 3 month later except of one patient. In 10/14 angiography documented a complete shunt occlusion and the ammonia tolerance tests were within normal limits. In three of the four dogs with angiographically detected residual shunting and increased basic NH_3 complete shunt closure was possible after the third ($n = 2$) or fourth ($n = 1$) intervention, respectively. One dog died because of severe portal hypertension.

12 month after the last intervention 10/14 patients were re-assessed again for ammonia tolerance testing. The basic NH_3 was normal in all dogs. Stimulated NH_3 was increased in two dogs that developed multiple extrahepatic shunts.

Spontaneous coil dislocation could be avoided by choosing the coil on the basis of blocked shunt diameter. However there is a risk of coil dislocation because of the catheter manipulation after coil embolization. Probably this could be prevented by using a special single coil technique. Intravenous heparin treatment reduces the development of portal hypertension. $\text{ACT} > 200$ sec. should be avoided because of the increasing risk of bleeding. Complete shunt closure is identified frequently according to reduced heparin dosage and therefore subsidence of $\text{ACT} < 150 - 180$ sec. Immediate success rate of 83 % could be increased by optimization of the heparin treatment. Functional closure rate after 3 month of 71 % is well. Prospective spontaneous closure later on has to be tested in the future.

7 Literaturverzeichnis

1. Araki,T., Kamada,M., Okamoto,Y. and Arai,S. (2003), "Coil Embolisation of a Patent Ductus Venosus in a 52-Day-Old Girl With congenital Heart Disease", *Ann Thorac Surg*, 75, 273-275.
2. Asano,K., Watari,T., Kuwamura,M., Sasaki,Y. and Teshima,K. (2003), "Successful Treatment by Percutaneous Transvenous Coil Embolization in a Small-breed Dog with Intrahepatic Portosystemic Shunt", *J Vet Med Sci*, 65, 1269-1272.
3. Badylak,S.F. (1988), "Coagulation Disorders and Liver-Disease", *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 18, 87-93.
4. Bahr,A.G.V. (2005), "Congenital portosystemic shunt in 56 dogs: signs, diagnostic evaluation and operation.", *Kleintierpraxis*, 50, 235-247.
5. Bexfield,N. and Watson,P. (2009), "Treatment of canine liver disease 1. Drugs and dietary management", *In Practice*, 31, 130-135.
6. Birchard S.J. (1984), "Surgical Management of Portosystemic Shunts in Dogs and Cats", *Comp Cont Educ Vet Pract*, 6, 795-802.
7. Boss,N. (1994) Roche Lexikon Medizin,Urban und Fischer, München,
8. Bostwick,D.R. and Twedt,D.C. (1995), "Intrahepatic and extrahepatic portal venous anomalies in dogs: 52 cases (1982-1992)", *J Am Vet Med Assoc*, 206, 1181-1185.
9. Breck,L.W. (1967), "The use of certain plastic materials in reconstructive surgery of the knee joint", *Clin Orthop Relat Res*, 54, 133-137.
10. Breuhl,E.L., Moore,G., Brooks,M.B. and Scott-Moncrieff,J.C. (2009), "A Prospective Study of Unfractionated Heparin Therapy in Dogs With Primary Immune-Mediated Hemolytic Anemia", *J Am Anim Hosp Assoc*, 45, 125-133.
11. Breznock,E.M. (1979), "Surgical Manipulation of Portosystemic Shunts in Dogs", *J Am Vet Med Assoc*, 174, 819-826.
12. Breznock,E.M. (1979), "Surgical manipulation of portosystemic shunts in dogs", *J Am Vet Med Assoc*, 174, 819-826.
13. Breznock,E.M., Berger,B., Pendray,D., Wagner,S., Manley,P., Whiting,P., Hornof,W. and West,D. (1983), "Surgical manipulation of intrahepatic portocaval shunt in dogs", *J Am Vet Med Assoc*, 182, 798-805.
14. Bridger,N., Glanemann,B. and Neiger,R. (2008), "Comparison of postprandial and ceruletide serum bile acid stimulation in dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 873-878.

-
15. Bunch,S.E., Johnson,S.E. and Cullen,J.M. (2001), "Idiopathic noncirrhotic portal hypertension in dogs: 33 cases (1982-1998)", *J Am Vet Med Assoc*, 218, 392-399.
 16. Buob,S., Johnston,A.N. and Webster,C.R.L. (2011), "Portal Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 169-186.
 17. Burton,C.A. and White,R.N. (1999), "The angiographic anatomy of the portal venous system in the neonatal dog", *RESEARCH IN VETERINARY SCIENCE*, 66, 211-217.
 18. Burton,C.A. and White,R.N. (2001), "Portovenoram findings in cases of elevated bile acid concentrations following correction of portosystemic shunts", *J Small Anim.Pract.*, 42, 536-540.
 19. Bussadori,R., Bussadori,C., Millan,L., Costilla,S., Rodriguez-Altonaga,J.A., Orden,M.A. and Gonzalo-Orden,J.M. (2008), "Transvenous coil embolisation for the treatment of single congenital portosystemic shunts in six dogs", *Vet J*, 176, 221-226.
 20. Butler,L.M., Fossum,T.W. and Boothe,H.W. (1990), "Surgical management of extrahepatic portosystemic shunts in the dog and cat", *Semin.Vet Med Surg (Small Anim.*, 5, 127-133.
 21. Butler,L.M., Fossum,T.W. and Boothe,H.W. (1990), "Surgical-Management of Extrahepatic Portosystemic Shunts in the Dog and Cat", *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery-Small Animal*, 5, 127-133.
 22. Campbell,T.M., Lording,P.M., Wrigley,R.H. and Lavelle,R.B. (1980), "Portal Vein Anomaly and Hepatic Encephalopathy in Three Dogs", *Aust Vet J*, 56, 593-598.
 23. Center,S.A. (1990), "Liver-Function Tests in the Diagnosis of Portosystemic Vascular Anomalies", *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery-Small Animal*, 5, 94-99.
 24. Center,S.A.(1995), "Pathophysiology, laboratory diagnosis and diseases of the liver. A Pathophysiology and laboratory diagnosis of hepatobiliary disorders", in *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dog and Cat*, Ettinger,S.J. and Feldman,E.C., Eds.).
 25. Center,S.A.(1996), "Hepatic Vascular Diseases", in *Strombeck`s Small Animal Gastroenterology*, Guilford,W.G., Center,S.A., Strombeck,D.R., Williams,D.A., and Meyer,D.J., Eds.).
 26. Center,S.A.(1996), "Pathophysiology of liver disease: Normal and abnormal function", in *Small animal gastroenterology*, Guilford,W.G., Center,S.A., Strombeck,D.R., Williams,D.A., and Meyer,D., Eds.).
 27. Center,S.A., Baldwin,B.H., de Lahunta,A., Dietze,A.E. and Tennant,B.C. (1985), "Evaluation of serum bile acid concentrations for the diagnosis of portosystemic venous anomalies in the dog and cat", *J Am Vet Med Assoc*, 186, 1090-1094.

-
28. Center,S.A., Baldwin,B.H., Erb,H.N. and Tennant,B.C. (1985), "Bile-Acid Concentrations in the Diagnosis of Hepatobiliary Disease in the Dog", *J Am Vet Med Assoc*, 187, 935-940.
 29. Center,S.A. and Magne,M.L. (1990), "Historical, Physical Examination, and Clinicopathologic Features of Portosystemic Vascular Anomalies in the Dog and Cat", *Semin.Vet Med Surg (Small Anim.*, 5, 83-93.
 30. Cheng,T., Mathews,K.A., Abrams-Ogg,A.C.G. and Wood,R.D. (2009), "Relationship between assays of inflammation and coagulation: A novel interpretation of the canine activated clotting time", *Canadian Journal of Veterinary Research-Revue Canadienne de Recherche Veterinaire*, 73, 97-102.
 31. Chun,D.H., Baik,S.W., Kim,S.Y., Shim,J.K., Kim,J.C. and Kwak,Y.L. (2011), "Heparin responsiveness during off-pump coronary artery bypass graft surgery: predictors and clinical implications", *Acta Pharmacologica Sinica*, 32, 133-138.
 32. Congdon,J.E., Kardinal,C.G. and Wallin,J.D. (1973), "Monitoring Heparin Therapy in Hemodialysis - Report on Activated Whole-Blood Coagulation Time Tests", *Jama-Journal of the American Medical Association*, 226, 1529-1533.
 33. Conn,H.O. (1960), "Ammonia tolerance in liver disease", *J.Lab.& Clin.Med.*, 55, 855.
 34. Conn,H.O. (1973), "Ammonia tolerance in assessing the potenca of portocaval anastomoses", *Arch.Intern.Med.*, 131, 221.
 35. Connery,N.A., McAllister,H., Skelly,C., Pawson,P. and Bellenger,C.R. (2002), "Cellophane banding of congenital intrahepatic portosyystemic shunts in two Irish wolfhounds", *JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE*, 43, 345-349.
 36. Couto,C.G. (1999), "Disseminated intravascular coagulation in dogs and cats", *Veterinary Medicine*, 94, 547-553.
 37. Cowgill,L.D. and Francey,T.(2011), "Hemodialysis", in *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*, DiBartola,S.P., Ed.).
 38. De Santis,A., Cifarelli,A. and Violini,R. (2010), "Transcatheter closure of coronary artery fistula using the new Amplatzer vascular plug and a telescoping catheter technique", *Journal of Cardiovascular Medicine*, 11, 605-609.
 39. Dertwinkel, M. Die Stent unterstützte Coil-Embolisation des kongenitalen portosystemischen Shuntes beim Hund. 2008. Justus-Liebig Universität Gießen.
 40. Despotis,G.J., Avidan,M. and Levy,J.H. (2007), "Heparin resistance and the potential impact on maintenance of therapeutic coagulation", *European Journal of Anaesthesiology*, 24, 37-58.

-
41. DiBartola, S.P. (1986), "Atypical portosystemic shunt in a cat", *J Am Vet Med Assoc*, 188, 187.
 42. Dinkel, E., Lehnart, R., Troger, J., Peters, H. and Dittrich, M. (1984), "Sonographic Evidence of Intraperitoneal Fluid - An Experimental-Study and Its Clinical Implications", *Pediatric Radiology*, 14, 299-303.
 43. Diquelou, A., Barbaste, C., Gabaig, A.M., Trumel, C., Abella-Bourges, N., Guelfi, J.F. and Melou, A.B. (2005), "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a therapeutic dose of unfractionated heparin (200 U/kg) administered subcutaneously or intravenously to healthy dogs", *Veterinary Clinical Pathology*, 34, 237-242.
 44. Egberts, E.H., Schomerus, H., Hamster, W. and Jurgens, P. (1985), "Branched-Chain Amino-Acids in the Treatment of Latent Portosystemic Encephalopathy - A Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Study", *Gastroenterology*, 88, 887-895.
 45. Ewing, G.O., Suter, P.F. and Bailey, C.S. (1974), "Hepatic Insufficiency Associated with Congenital Anomalies of the Portal Vein in Dogs", *J Am Anim Hosp Assoc*, 10, 463-476.
 46. Feldman, B.F., Keen, C.L., Kaneko, J.J. and Farver, T.B. (1981), "Anemia of Inflammatory Disease in the Dog - Measurement of Hepatic Superoxide-Dismutase, Hepatic Non-Heme Iron, Copper, Zinc, and Ceruloplasmin and Serum Iron, Copper, and Zinc", *American Journal of Veterinary Research*, 42, 1844.
 47. Forth, W., Rummel, W., and . (1996), "Antikoagulantien, Aggregationshemmer, Fibrinolytika und Hemmstoffe der Fibrinolyse", in *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., and Starke, K., Eds.).
 48. Frankel, D., Seim, H., MacPhail, C. and Monnet, E. (2006), "Evaluation of cellophane banding with and without intraoperative attenuation for treatment of congenital extrahepatic portosystemic shunts in dogs", *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228, 1355-1360.
 49. Gantke, S. (1998), "Der klinische Fall: Ataxie, Bewußtseinsstörungen bei einem Junghund", *Tierarztl.Prax.*, 26, 315-316.
 50. Gantke, S., Steffen, T. and Matis, U. (1998), "Ameroid-Constrictor® zum kontinuierlichen Gefäßverschluß bei einem Hund mit portokavalem Shunt (Fallbericht)", *Tierarztl.Prax.*, 26(K), 315-316.
 51. Garvin, S., Fitzgerald, D., Muehlschlegel, J.D., Perry, T.E., Fox, A.A., Shernan, S.K., Collard, C.D., Aranki, S. and Body, S.C. (2010), "Heparin Dose Response Is Independent of Preoperative Antithrombin Activity in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery Using Low Heparin Concentrations", *Anesthesia and Analgesia*, 111, 856-861.

-
52. Gerber,B., Taboada,J., Lothrop,C.D., Busato,A., Hosgood,G., Goodman,S.A. and Gaschen,F.P. (1999), "Determination of normal values using an automated coagulation timer for activated coagulation time and its application in dogs with hemophilia", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, 433-436.
 53. Gerritzen-Bruning,M.J., van den Ingh,T.S.G.A. and Rothuizen,J. (2006), "Diagnostic value of fasting plasma ammonia and bile acid concentrations in the identification of portosystemic shunting in dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 13-19.
 54. Glaus,T., HudakGlaus,D., Hoepfner,C., Arnold,P. and Lutz,H. (1996), "The activated coagulation time (ACT): Two simple screening tests for evaluating coagulation disorders in dogs", *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*, 138, 532-536.
 55. Gonzalo-Orden,J.M., Altónaga,J.R., Costilla,S., Gonzalo Cordero,J.M. and Millán,L. (2000), "Transvenous coil embolization of an intrahepatic portosystemic shunt in a dog", *Vet Radiol Ultrasound*, 41, 516-518.
 56. Grauer,G.F. and Pitts,R.P. (1987), "Primary Polydipsia in Three Dogs with Portosystemic Shunts", *J Am Anim Hosp Assoc*, 23, 197-200.
 57. Green,R.A. (1980), "Activated coagulation time in monitoring heparinized dogs", *Am J Vet Res*, 41, 1793-1797.
 58. Greene,C.E. and Meriwether,E. (1982), "Activated partial thromboplastin time and activated coagulation time in monitoring heparinized cats", *Am J Vet Res*, 43, 1473-1477.
 59. Greenhalgh,S.N., Dunning,M.D., McKinley,T.J., Goodfellow,M.R., Kelman,K.R., Freitag,T., O'Neill,E.J., Hall,E.J., Watson,P.J. and Jeffery,N.D. (2010), "Comparison of survival after surgical or medical treatment in dogs with a congenital portosystemic shunt", *J Am Vet Med Assoc*, 236, 1215-1220.
 60. Grevel,V., Oechtering,G., Ludewig,E., and Alef,M. (2004), "Attenuation/ligation of congenital portosystemic shunts in dogs and cats with two threads.", *ECVS Proceedings* 323-324.(Abstract)
 61. Grevel,V., Schmidt,S., Lettow,E., Suter,P.F. and Schmidt,G.U. (1987), "[Congenital portosystemic shunt in dogs and cats][Der angeborene portosystemische Shunt bei Hund und Katze. Teil 2.]", *Tierarztl.Prax.*, 15, 185-194.
 62. Grevel,V., Schmidt,S., Lettow,E., Suter,P.F. and Schmidt,G.U. (1987), "[The congenital portosystemic shunt in dogs and cats. I][Der angeborene portosystemische Shunt bei Hund und Katze. Teil 1.]", *Tierarztl.Prax.*, 15, 77-92.
 63. Grevel,V. and Trautvetter,E. (1981), "Angiography - Technique and Employment", *Kleintierpraxis*, 26, 13-20.

-
64. Gruenewald,C.E., Manlhiot,C., Chan,A.K., Crawford-Lean,L., Foreman,C., Holtby,H.M., Van Arsdell,G.S., Richards,R., Moriarty,H. and McCrindle,B.W. (2010), "Randomized, Controlled Trial of Individualized Heparin and Protamine Management in Infants Undergoing Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass", *Journal of the American College of Cardiology*, 56, 1794-1802.
 65. Hackner,S.G.(2004), "Pulmonary Thromboembolism", in *Textbook of respiratory disease in dogs and cats*, King,L.G., Ed.).
 66. Hamano,S., Komatsu,H., Ikeda,S., Takahashi,K., Oguma,Y. and Sakuragawa,N. (1989), "Beneficial effect of low molecular weight heparin on the hemodialysis model in dogs", *Thromb Res*, 55, 439-449.
 67. Harari,J., Lincoln,J., Alexander,J. and Miller,J. (1990), "Lateral thoracotomy and cellophane banding of a congenital portoazygous shunt in a dog", *J Small Anim.Pract.*, 31, 571-573.
 68. Hardie,E.M., Kornegay,J.N. and Cullen,J.M. (1990), "Status epilepticus after ligation of portosystemic shunts", *Vet Surg*, 19, 412-417.
 69. Harley,G.H. and Breck,L.W. (1945), "Cellophane in Bone and Joint Surgery", *American Journal of Surgery*, 68, 229-231.
 70. Harvey,J. and Erb,H.N. (1998), "Complete ligation of extrahepatic congenital portosystemic shunts in nonencephalopathic dogs", *Vet.Surg.*, 27, 413-416.
 71. Harvey,J. and Erb,H.N. (1998), "Complete ligation of extrahepatic congenital portosystemic shunts in nonencephalopathic dogs", *Vet Surg*, 27, 413-416.
 72. Havig,M. and Tobias,K.M. (2002), "Outcome of ameroid constrictor occlusion of single congenital extrahepatic portosystemic shunts in cats: 12 cases (1993-2000)", *J Am Vet Med Assoc*, 220, 337-341.
 73. Heldmann,E. (1999), "Use of propofol to manage seizure activity after surgical treatment of portosystemic shunts. [In Process Citation]", *J Small Anim.Pract.*, 40, 590-594.
 74. Helmond,S.E., Polzin,D.J., Armstrong,P.J., Finke,M. and Smith,S.A. (2010), "Treatment of Immune-Mediated Hemolytic Anemia with Individually Adjusted Heparin Dosing in Dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 597-605.
 75. Hogan,D.F., Benitez,M.E., Parnell,N.K., Green,H.W. and Sederquist,K. (2010), "Intravascular Occlusion for the Correction of Extrahepatic Portosystemic Shunts in Dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1048-1054.
 76. Hottinger,H.A., Walshaw,R. and Hauptman,J.G. (1995), "Long-term results of complete and partial ligation of congenital portosystemic shunts in dogs", *Vet.Surg.*, 24, 331-336.

-
77. Hottinger, H.A., Walshaw, R. and Hauptman, J.G. (1995), "Long-term results of complete and partial ligation of congenital portosystemic shunts in dogs", *Vet Surg*, 24, 331-336.
 78. Howe, L.M., Boothe, D.M. and Boothe, H.W. (1999), "Detection of portal and systemic bacteremia in dogs with severe induced hepatic disease and multiple portosystemic shunts", *American Journal of Veterinary Research*, 60, 181-185.
 79. Howe, L.M., Boothe, D.M. and Boothe, H.W. (1999), "Detection of portal and systemic bacteremia in dogs with severe induced hepatic disease and multiple portosystemic shunts", *Am J Vet Res*, 60, 181-185.
 80. Howe, L.M. and Boothe, H.W. (2002), "Diagnosing and treatment portosystemic shunts in dogs and cats", *Veterinary Medicine*, 448-460.
 81. Hunt, G.B. (2004), "Effect of breed on anatomy of portosystemic shunts resulting from congenital diseases in dogs and cats: a review of 242 cases", *Australian Veterinary Journal*, 82, 746-749.
 82. Hunt, G.B., Bellenger, C.R. and Pearson, M.R. (1996), "Transportal approach for attenuating intrahepatic portosystemic shunts in dogs", *Vet. Surg.*, 25, 300-308.
 83. Hunt, G.B. and Hughes, J. (1999), "Outcomes after extrahepatic portosystemic shunt ligation in 49 dogs", *Australian Veterinary Journal*, 77, 303-307.
 84. Hunt, G.B., Kummeling, A., Tisdall, P.L., Marchevsky, A.M., Liptak, J.M., Youmans, K.R., Goldsmid, A.E. and Beck, J.A. (2004), "Outcomes of cellophane banding for congenital portosystemic shunts in 106 dogs and 5 cats.", *Vet. Surg.*, 33, 25-31.
 85. Hurn, S.D. and Edwards, G.A. (2003), "Perioperative outcomes after three different single extrahepatic portosystemic shunt attenuation techniques in dogs: partial ligation, complete ligation and ameroid constrictor placement", *Australian Veterinary Journal*, 81, 666-670.
 86. Ikeda, S., Sera, Y., Yoshida, M., Izaki, T., Uchino, S., Endo, F., Ohmuraya, M. and Beppu, T. (1999), "Successful coil embolization in an infant with congenital intrahepatic portosystemic shunts", *Pediatr Surg*, 34, 1031-1032.
 87. Jacobs, C., Grebe, S., Kietzmann, M. and Mischke, R. (1999), "Pharmakokinetik des unfractionierten Heparins Liquemin beim Hund nach intravenöser und subcutaner Injektion basierend auf der Heparinaktivität", *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 106, 478-481.
 88. Johnson, C.A., Armstrong, P.J. and Hauptman, J.G. (1987), "Congenital portosystemic shunts in dogs: 46 cases (1979-1986)", *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 191, 1478-1483.
 89. Johnson, S.E., Rogers, W.A., Bonagura, J.D. and Caldwell, J.H. (1985), "Determination of serum bile acids in fasting dogs with hepatobiliary disease", *Am J Vet Res*, 46, 2048-2053.

-
90. Johnson,W.H., Peterson,R.K., Howland,D.F. and Lock,J.E. (1990), "Systemic heparinization does not prevent clot formation in coil embolization", *Cathet Cardiovasc Diagn*, 20, 267-270.
 91. Kanemoto,I., Taguchi,D., Yokoyama,S., Mizuno,M., Suzuki,H. and Kanamoto,T. (2010), "Open Heart Surgery with Deep Hypothermia and Cardiopulmonary Bypass in Small and Toy Dogs", *Vet.Surg.*, 39, 674-679.
 92. Kassavin,D.S. and Constantinopoulos,G. (2010), "Delayed Release of an Amplatzer Vascular Plug in the Treatment of a Hypogastric Artery Aneurysm", *Vascular and Endovascular Surgery*, 44, 615.
 93. Kerr,M.G. and van Doorn,T. (1999), "Mass screening of Irish wolfhound puppies for portosystemic shunts by the dynamic bile acid test", *Vet Rec.*, 144, 693-696.
 94. Kim,I.-O. and Cheon,J.-E. (2000), "Congenital intrahepatic portohepatic venous shunt: treatment with coil embolisation", *Pediatr Radiol*, 30, 336-338.
 95. Kolata,R.J.(1985), "Monitoring the surgical patient", in *Textbook of small animal surgery*, Slatter,D., Ed.).
 96. Komtebedde,J., Forsyth,S.F., Breznock,E.M. and Koblik,P.D. (1991), "Intrahepatic Portosystemic Venous Anomaly in the Dog - Perioperative Management and Complications", *Vet.Surg.*, 20, 37-42.
 97. Komtebedde,J., Koblik,P.D., Breznock,E.M., Harb,M. and Garrow,L.A. (1995), "Long-Term Clinical Outcome After Partial Ligation of Single Extrahepatic Vascular Anomalies in 20 Dogs", *Vet.Surg.*, 24, 379-383.
 98. Kresowik,T.F., Wakefield,T.W., Fessler II,R.D. and Stanley,J.C. (1988), "Anticoagulant Effects of Protamine Sulfate in a Canine Model", *J Surg Res*, 45, 8-14.
 99. Kummeling,A., Teske,E., Rothuizen,J. and van Sluijs,F.J. (2006), "Coagulation profiles in dogs with congenital portosystemic shunts before and after surgical attenuation", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1319-1326.
 100. Kummeling,A., van Sluijs,F.J. and Rothuizen,J. (2004), "Prognostic Implications of the Degree of Shunt Narrowing and of the Portal Vein Diameter in Dogs with Congenital Portosystemic Shunts", *VETERINARY SURGERY*, 33, 17-24.
 101. Kummeling,A., van Sluijs,F.J. and Rothuizen,J. (2004), "Prognostic implications of the degree of shunt narrowing and of the portal vein diameter in dogs with congenital portosystemic shunts", *Vet.Surg.*, 33, 17-24.
 102. Kyles,A.E., Gregory,C.R. and Adin,C.A. (2004), "Re-evaluation of a portocaval venograft without an ameroid constrictor as a method for controlling portal hypertension after occlusion of intrahepatic portocaval shunts in dogs", *Vet.Surg.*, 33, 691-698.

-
103. Kyles,A.E., Hardie,E.M., Mehl,M. and Gregory,C.R. (2002), "Evaluation of ameroid ring constrictors for the management of single extrahepatic portosystemic shunts in cats: 23 cases (1996-2001)", *J Am Vet Med Assoc*, 220, 1341-1347.
 104. Laflamme,D.P. (1988), "Dietary-Management of Canine Hepatic-Encephalopathy", *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 10, 1258-&.
 105. Laflamme,D.P., Allen,S.A. and Huber,T.L. (1994), "Recent advances in dietary management of hepatic diseases", *Vet Q.*, 16 Suppl 1, 34S-35S.
 106. Laflamme,D.P., Allen,S.W. and Huber,T.L. (1993), "Apparent dietary protein requirement of dogs with portosystemic shunt", *Am J Vet Res*, 54, 719-723.
 107. Lamb,C.R. (1998), "Ultrasonography of portosystemic shunts in dogs and cats", *Vet Clin North Am Small Anim.Pract.*, 28, 725-753.
 108. Lamb,C.R. and Daniel,G.B. (2002), "Diagnostic Imaging of dogs with suspected portosystemic shunting", *compendium*, 24, 626-635.
 109. Landon,B.P., Abraham,L.A. and Charles,J.A. (2008), "Use of transcolonic portal scintigraphy to evaluate efficacy of cellophane banding of congenital extrahepatic portosystemic shunts in 16 dogs", *Australian Veterinary Journal*, 86, 169-179.
 110. Langston,C. (2002), "Hemodialysis in Dogs and Cats", *compendium*, 24, 540-549.
 111. Langston,C.E., Cowgill,L.D. and Spano,J.A. (1997), "Applications and outcome of hemodialysis in cats: A review of 29 cases", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11, 348-355.
 112. Lautz,T.B., Tantemsapya,N., Rowell,E. and Superina,R.A. (2011), "Management and classification of type II congenital portosystemic shunts", *Journal of Pediatric Surgery*, 46, 308-314.
 113. Lawrence,D., Bellah,J.R. and Diaz,R. (1992), "Results of surgical management of portosystemic shunts in dogs: 20 cases (1985-1990)", *J Am Vet Med Assoc*, 201, 1750-1753.
 114. Lee,K.C.L., Lipscomb,V.J., Lamb,C.R., Gregory,S.P., Guitian,J. and Brockman,D.J. (2006), "Association of portovenographic findings with outcome in dogs receiving surgical treatment for single congenital portosystemic shunts: 45 cases (2000-2004)", *J Am Vet Med Assoc*, 229, 1122-1129.
 115. Leveille,R., Johnson,S.E. and Birchard,S.J. (2003), "Transvenous coil embolization of portosystemic shunt in dogs", *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 44, 32-36.
 116. Leveille,R., Pibarot,P., Soulez,G. and Wisner,E.R. (2000), "Transvenous coil embolization of an extrahepatic portosystemic shunt in a dog: a

-
- naturally occurring model of portosystemic malformations in humans", *Pediatric Radiology*, 30, 607-609.
117. Leveille-Webster,C. (1997), "Bile acids--what's new", *Semin. Vet Med Surg (Small Anim.*, 12, 2-9.
 118. Levy,J.H. and Sniecinski,R.M. (2010), "Activated Clotting Times, Heparin Responses, and Antithrombin: Have We Been Wrong All These Years?", *Anesthesia and Analgesia*, 111, 833-835.
 119. Lord,H., Jean,N., Dumont,M., Kassis,J. and Leblanc,M. (2002), "Comparison between tinzaparin and standard heparin for chronic hemodialysis in a Canadian center", *Am J Nephrol*, 22, 58-66.
 120. Losonsky,J.M.(2002), "The pulmonary Vasculature", in *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*, Thrall,D.E., Ed.).
 121. Macdonald,N.J., Burton,C.A. and White,R.N. (2002), "Comparison of visual analog and numeric scoring scales for assessing intraoperative mesenteric portovenography", *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43, 534-540.
 122. Maddison,J.E. (1981), "Portosystemic encephalopathy in two young dogs: some additional diagnostic and therapeutic considerations", *J Small Anim.Pract.*, 22, 731-739.
 123. Maddison,J.E. (1988), "Canine congenital portosystemic encephalopathy", *Aust Vet J*, 65, 245-249.
 124. Maddison,J.E. (1988), "Canine congenital portosystemic encephalopathy", *Aust.Vet.J.*, 65, 245-249.
 125. Marretta,S.M., Pask,A.J., Greene,R.W. and Liu,S. (1981), "Urinary calculi associated with portosystemic shunts in six dogs", *J Am Vet Med Assoc*, 178, 133-137.
 126. Martin,M.W.S., Clutton,R.E., Haig,A.L., Godman,M., Luis,F. and V and Darke,P.G.G. (1992), "Closure of patent ductus arteriosus by a catheterisation technique using a Rashkind occluder", *BSVAVA Congress, Birmingham, UK*, -67.
 127. Martin,R.A. (1993), "Congenital portosystemic shunts in the dog and cat", *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 23, 609-623.
 128. Martin,R.A. and Freeman,L.E. (1987), "Identification and surgical management of portosystemic shunts in the dog and cat", *Semin. Vet Med Surg (Small Anim.*, 2, 302-306.
 129. Martin,R.A. and Freeman,L.E. (1987), "Identification and Surgical-Management of Portosystemic Shunts in the Dog and Cat", *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery-Small Animal*, 2, 302-306.

-
130. Martin,R.A. and Payne,J.T. (1990), "Angiographic Results of Intrahepatic Portocaval Shunt Attenuation in Three Dogs", *Semin Vet Med Surg Small Anim*, 5, 134-141.
 131. Marx,M., Huber,W.-H., Crone,J. and Lammer,J. (2001), "Interventional stent implantation in a child with patent ductus venosus and pulmonary hypertension", *Eur J Pediatr*, 160, 501-504.
 132. Mathews,K. and Gofton,N. (1988), "Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunt Occlusion in the Dog - Gross Observations During Surgical-Correction", *J Am Anim Hosp Assoc*, 24, 387-394.
 133. Matushek,K.J., Bjorling,D. and Mathews,K. (1990), "Generalized motor seizures after portosystemic shunt ligation in dogs: five cases (1981-1988)", *J Am Vet Med Assoc*, 196, 2014-2017.
 134. Mehl,M.L., Kyles,A.E., Case,J.B., Kass,P.H., Zwingenberger,A. and Gregory,C.R. (2007), "Surgical management of left-divisional intrahepatic portosystemic shunts: Outcome after partial ligation of, or ameroid ring constrictor placement on, the left hepatic vein in twenty-eight dogs (1995-2005)", *Vet.Surg.*, 36, 21-30.
 135. Mehl,M.L., Kyles,A.E., Hardie,E.M., Kass,P.H., Adin,C.A., Flynn,A.K., De Cock,H.E. and Gregory,C.R. (2005), "Evaluation of ameroid ring constrictors for treatment of single extrahepatic portosystemic shunts in dogs: 168 cases (1995-2001)", *J Am Vet Med Assoc*, 226, 2020-2030.
 136. Mendenhall,C.L., Rouster,S., Marshall,L. and Weesner,R. (1986), "A New Therapy for Portal Systemic Encephalopathy", *American Journal of Gastroenterology*, 81, 540-543.
 137. Metzger,N.L. and Chesson,M.M. (2010), "Subcutaneous Unfractionated Heparin for Treatment of Venous Thromboembolism in End-Stage Renal Disease", *Annals of Pharmacotherapy*, 44, 2023-2027.
 138. Meyer,D.J. (1986), "Liver function tests in dogs with portosystemic shunts: measurement of serum bile acid concentration", *J Am Vet Med Assoc*, 188, 168-169.
 139. Meyer,D.J., Strombeck,D.R., Stone,E.A., Zenoble,R.D. and Buss,D.D. (1978), "Ammonia tolerance test in clinically normal dogs and in dogs with portosystemic shunts", *J Am Vet Med Assoc*, 173, 377-379.
 140. Meyer,H.P. and Rothuizen,J. (1998), "Nutritional aspects of the management of chronic hepatic encephalopathy", *The European Journal of Competetive Gastroenterology*, 3, 13-18.
 141. Meyer,H.P., Rothuizen,J., van Sluijs,J., Voorhout,G. and van den Brom,W.E. (1999), "Progressive remission of portosystemic shunting in 23 dogs after partial closure of congenital portosystemic shunts", *Veterinary Record*, 144, 333-337.

-
142. Miller,M.W., Fossum,T.W. and Bahr,A.M. (2002), "Transvenous retrograde portography for identification and characterization of portosystemic shunts in dogs", *JAVMA*, 221, 1586-1590.
 143. Mischke,R. (2003), "Heparin in vitro sensitivity of the activated partial thromboplastin time in canine plasma depends on reagent", *J Vet Diagn Invest*, 15, 588-591.
 144. Mischke,R., Grebe,S., Jacobs,C. and Kietzmann,M. (2001), "Amidolytic heparin activity and values for several hemostatic variables after repeated subcutaneous administration of high doses of a low molecular weight heparin in healthy dogs", *Am J Vet Res*, 62, 595-598.
 145. Mischke,R. and Jacobs,C. (2001), "The monitoring of heparin administration by screening tests in experimental dogs", *Res Vet Sci*, 70, 101-108.
 146. Mischke,R.H., Schuttert,C. and Grebe,S.I. (2001), "Anticoagulant effects of repeated subcutaneous injections of high doses of unfractionated heparin in healthy dogs", *American Journal of Veterinary Research*, 62, 1887-1891.
 147. Moon,M.L. (1990), "Diagnostic imaging of portosystemic shunts", *Semin. Vet Med Surg (Small Anim.)*, 5, 120-126.
 148. Mullins,C.E. (1998), "History of Pediatric Interventional Catheterization: Padiatric Therapeutic Cardiac Catheterizations", *Padiatr Cardiol*, 19, 3-7.
 149. Murphy,S.T., Ellison,G.W., Long,M. and Van Gilder,J. (2001), "A comparison of the ameroid constrictor versus ligation in the surgical management of single extrahepatic portosystemic shunts", *J Am Anim Hosp Assoc*, 37, 390-396.
 150. Niles,J.D., Williams,J.M. and Cripps,P.J. (2001), "Hemostatic profiles in 39 dogs with congenital portosystemic shunts", *Vet Surg*, 30, 97-04.
 151. Oppenheimer,B.S., Oppenheimer,E.T. and Stout,A.P. (1948), "Sarcomas Induced in Rats by Implanting Cellophane", *Transactions of the Association of American Physicians*, 61, 343-348.
 152. Oppenheimer,B.S., Oppenheimer,E.T., Stout,A.P., Willhite,M. and Danishefsky,I. (1958), "The Latent Period in Carcinogenesis by Plastics in Rats and Its Relation to the Presarcomatous Stage", *Cancer*, 11, 204-213.
 153. Orima,H., Fujita,M., Washizu,T. and Washizu,M. (1994), "Transvenous retrograde angiography for detection of portal-caudal caval shunt", *J Vet Med Sci*, 56, 1187-1189.
 154. Partington,B.P., Partington,C.R., Biller,D.S. and Toshach,K. (1993), "Transvenous coil embolization for treatment of patent ductus venosus in a dog", *J Am Vet Med Assoc*, 202, 281-284.

-
155. Payne, J.T., Martin, R.A. and Constantinescu, G.M. (1990), "The Anatomy and Embryology of Portosystemic Shunts in Dogs and Cats", *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery-Small Animal*, 5, 76-82.
 156. Payne, J.T., Martin, R.A. and Constantinescu, G.M. (1990), "The anatomy and embryology of portosystemic shunts in dogs and cats", *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, 5, 76-82.
 157. Peterson, S.L., Gregory, C.R., Snyder, J.R., Whiting, P.G., Strack, D. and Breznock, E.M. (1991), "Splanchnic Surface Oximetry During Experimental Portal-Hypertension and Surgical Manipulation of Portosystemic Shunts in Dogs", *Vet. Surg.*, 20, 164-168.
 158. Porstmann, W., Wierny, L. and Warnke, H. (1967), "Der Verschluss des Ductus arteriosus persistens ohne Thorakotomie", *Thoraxchir. Vask. Chir.*, 16, 199-203.
 159. Ranucci, M., Isgro, G., Cazzaniga, A., Ditta, A., Boncilli, A., Cotza, M., Carboni, G. and Brozzi, S. (2002), "Different patterns of heparin resistance: therapeutic implications", *Perfusion-Uk*, 17, 199-204.
 160. Rapaport, S.I. and Ames, S.B. (1957), "Clotting Factor Assays on Plasma from Patients Receiving Intramuscular or Subcutaneous Heparin", *American Journal of the Medical Sciences*, 234, 678-686.
 161. Ross, S. (2011), "Anticoagulation in Intermittent Hemodialysis: Pathways, Protocols, and Pitfalls", *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 41, 163-+.
 162. Rothuizen, J. (1993), "Portosystemic Hepatic-Encephalopathy Related with Congenital and Acquired Hepatopathies in the Dog", *Animal Models in Liver Research*, 37, 403-416.
 163. Rothuizen, J. and van den Ingh, T.S. (1982), "Congenital porto-systemic shunts in sixteen dogs and three cats", *J Small Anim Pract*, 23, 67-81.
 164. Rothuizen, J. and van den Ingh, T.S. (1982), "Rectal ammonia tolerance test in the evaluation of portal circulation in dogs with liver disease", *Res Vet Sci*, 33, 22-25.
 165. Rufer, M. and Grunbaum, E.G. (1997), "The bile acid stimulation test with ceruletide", *Tierärztliche Praxis*, 25, 80-84.
 166. Rufer, M. and Grünbaum, E.-G. (1997), "Der Gallensäuren-Stimulationstest mit Ceruletide", *Tierarztl Prax*, 25, 80-84.
 167. Ruland, K., Fischer, A. and Hartmann, K. (2010), "Sensitivity and specificity of fasting ammonia and serum bile acids in the diagnosis of portosystemic shunts in dogs and cats", *Veterinary Clinical Pathology*, 39, 57-64.
 168. Sadanaga, K. and Schulman, A. (1987), "An unusual portosystemic shunt in a dog", *J Am Vet Med Assoc.*, 190, 549-551.

-
169. Scavelli,T.D. (1989), "Complications associated with the diagnostic, medical, and surgical management of portosystemic shunts", *Probl.Vet Med*, 1, 145-158.
 170. Scavelli,T.D. (1989), "Complications associated with the diagnostic, medical, and surgical management of portosystemic shunts", *Probl.Vet.Med.*, 1, 145-158.
 171. Schmidt,S. and Suter,P.F. (1980), "Angiography of the hepatic and portal venous system in the dog and cat", *Vet Radiology*, 21, 57-77.
 172. Schneider,M., Plassmann,M. and Rauber,K. (2009), "Intrahepatic Venous Collaterals Preventing Successful Stent-Supported Coil Embolization of Intrahepatic Shunts in Dogs", *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 50, 376-384.
 173. Schneider,M., Scheid,S., and Plassmann,M. (2005), "Coil-embolization of extrahepatic portosystemic shunt in dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 948(Abstract)
 174. Schwartz,Y.M., Berkowitz,D. and Lorber,A. (1999), "Transvenous Coil Embolization of a Patent Ductus Venosus in a 2-Month-Old Child", *Pediatrics*, 1045-1047.
 175. Scrivani,P.V., Yeager,A.E., Dykes,N. and Scarlett,J.M. (2001), "Influence of patient positioning on sensitivity of mesenteric portography for detecting an anomalous portosystemic blood vessel in dogs: 34 cases (1997-2000)", *J Am Vet Med Assoc*, 219, 1251-1253.
 176. Sereda,C.W. and Adin,C.A. (2005), "Methods of gradual vascular occlusion and their applications in treatment of congenital portosystemic shuns in dogs: A review", *Vet Surg*, 34, 83-91.
 177. Serres,F., Piane,L., Hidalgo,A., Halewyn,C., Marescaux,L., and Tierny,D. (2010) Sudden death in dogs with conditions predisposing to thrombosis: Evaluation of d-dimere in a prospective cohort of 104 cases, (UnPub)
 178. Sherding,R.G. (1979), "Hepatic encephalopathy in the dog.", *Contin Educ Pract Vet*, 1, 55-63.
 179. Simpson,K.W., Meyer,D.J., Boswood,A., White,R.N. and Maskell,I.E. (1997), "Iron status and erythrocyte volume in dogs with congenital portosystemic vascular anomalies", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11, 14-19.
 180. Slaughter,T.F. and Greenberg,C.S. (1997), "Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis - Implications for perioperative management", *Anesthesiology*, 87, 667-675.
 181. Smith,K.R., Bauer,M. and Monnet,E. (1995), "Portosystemic communications: Follow-up of 32 cases", *J Small Anim Pract*, 36, 435-440.

-
182. Smith,P.J. and Martin,M.W.S. (2007), "Transcatheter embolisation of patent ductus arteriosus using an Amplatzer vascular plug in six dogs", *J Small Anim Pract*, 48, 80-86.
 183. Stanton,M.E. and Bright,R.M. (1989), "Gastroduodenal Ulceration in Dogs Retrospective Study of 43 Cases and Literature-Review", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 3, 238-244.
 184. Starzyl,T.E. and Teiblanche,J.(1979), "Hepatotropic substances", in *Progress in Liver Diseases*, Popper,H. and Schaffner,F., Eds.).
 185. Stosic,A.S., Bayer,S.B., and Schneider,M.A. (2011), "Embolization of extrahepatic portosystemic shunts in dogs with a single coil", *Proceedings 21st ECVIM-CA Congress - Seville 2011* 202(Abstract)
 186. Strombeck,D.R., Breznock,E.M. and McNeel,S. (1977), "Surgical treatment for portosystemic shunts in two dogs", *J Am Vet Med Assoc*, 170, 1317-1319.
 187. Strombeck,D.R. and Meyer,D.J. (1975), "Hyperammonemia due to a urea cycle enzyme deficiency in two dogs", *J Am Vet Med Assoc*, 166, 1109-1111.
 188. Strombeck,D.R., Schaeffer,M.C., and Rogers,Q.R.(1983), "Dietary therapy for dogs with chronic hepatic insufficiency", in *Current Veterinary Therapy VIII (Small Animal Practice)*, Kirk,R.W., Ed.).
 189. Swalec,K.M. and Smeak,D.D. (1990), "Partial Versus Complete Attenuation of Single Portosystemic Shunts", *Vet.Surg.*, 19, 406-411.
 190. Swalec,K.M., Smeak,D.D. and Brown,J. (1991), "Effects of mechanical and pharmacologic manipulations on portal pressure, central venous pressure, and heart rate in dogs", *Am J Vet Res*, 52, 1327-1335.
 191. Swalec,K.M., Tobias,K.M. and Besser,T.E. (1997), "Evaluation of leukocytosis, bacteremia, and portal vein partial oxygen tension in clinically normal dogs and dogs with portosystemic shunts", *J Am Vet Med Assoc*, 211, 715-718.
 192. Swalec,K.M., Tobias,K.M., Seguin,B. and Johnston,G. (1998), "Surgical Approaches to Single Extrahepatic Portosystemic Shunts", *Comp Cont Educ Vet Pract*, 20, 593-601.
 193. Szatmari,V. and Rothuizen,J.(2006), "Ultrasonographic identification and characterization of congenital portosystemic shunts and portal hypertensive disorders in dogs and cats.", in *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases*, Rothuizen,J., Bunch,S.E., and Charles,J.A., Eds.).
 194. Taboada,J. (1990), "Medical-Management of Animals with Portosystemic Shunts", *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery-Small Animal*, 5, 107-119.

-
195. Taboada,J. and Dimski,D.S. (1995), "Hepatic encephalopathy: clinical signs, pathogenesis, and treatment", *Vet Clin North Am Small Anim.Pract.*, 25, 337-355.
 196. Taboada,J. and Dimski,D.S. (1995), "Hepatic-Encephalopathy - Clinical Signs, Pathogenesis, and Treatment", *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 25, 337-355.
 197. Tamiya,T. and Thal,A.P. (1960), "Esophageal Varices Produced Experimentally in the Dog", *Surgery Gynecology & Obstetrics*, 111, 147-154.
 198. Tams,T.R. (1985), "Hepatic-Encephalopathy", *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 15, 177-195.
 199. Tang,L. and Zhou,S.H. (2011), "Transcatheter occlusion of multiple aortopulmonary collateral arteries for post-operative heart failure in a patient with tetralogy of Fallot using the Amplatzer vascular plug and a detachable coil", *Chinese Medical Journal*, 124, 951-953.
 200. Tanoue,S., Kiyosue,H., Komatsu,E., Hori,Y., Maeda,T. and Mori,H. (2003), "Symptomatic intrahepatic portosystemic venous shunt: embolization with an alternative approach", *Am J Roentgenol*, 181, 71-78.
 201. Tisdall,P.L., Hunt,G.B., Bellenger,C.R. and Malik,R. (1994), "Congenital portosystemic shunts in Maltese and Australian cattle dogs", *Aust.Vet.J.*, 71, 174-178.
 202. Tobias,K.M. (2003), "Determination of inheritance of single congenital portosystemic shunts in Yorkshire Terriers", *J Am Anim Hosp Assoc*, 39, 385-389.
 203. Tobias,K.M. and Besser,T.E. (1997), "Evaluation of leukocytosis, bacteremia, and portal vein partial oxygen tension in clinically normal dogs and dogs with portosystemic shunts", *J.Am.Vet.Med.Assoc.*, 211, 715-718.
 204. Tobias,K.M. and Rohrbach,B. (2003), "Association of breed with the diagnosis of congenital portosystemic shunts in dogs: 2.400 cases (1980-2002)", *J Am Vet Med Assoc*, 223, 1636-1639.
 205. Vanvechten,B.J., Komtebedde,J. and Koblik,P.D. (1994), "Use of Transcolonic Portal Scintigraphy to Monitor Blood-Flow and Progressive Postoperative Attenuation of Partially Ligated Single Extrahepatic Portosystemic Shunts in Dogs", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204, 1770-1774.
 206. Vermote,K., Risselada,M., Haers,H., Saunders,J., Paepe,D. and Daminet,S. (2007), "Surgical management of congenital extrahepatic portosystemic shunts in dogs and cats", *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 76, 401-409.
 207. Vogt,J.C., Krahwinkel,D.J.J., Bright,R.M., Daniel,G.B., Toal,R.L. and Rohrbach,B. (1996), "Gradual occlusion of extrahepatic portosystemic

-
- shunts in dogs and cats using the ameroid constrictor", *Vet Surg*, 25, 495-502.
208. Vogt, J.C., Krahwinkel, D.J.Jr., Bright, R.M., Daniel, G.B., Toal, R.L. and Rohrbach, B. (1996), "Gradual occlusion of extrahepatic portosystemic shunts in dogs and cats using the ameroid constrictor", *Vet.Surg.*, 25, 495-502.
 209. Vulgamott, J.C. (1985), "Portosystemic Shunts", *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 15, 229-242.
 210. Watson, P.J. and Herrtage, M.E. (1998), "Medical management of congenital portosystemic shunts in 27 dogs--a retrospective study", *J.Small.Anim.Pract.*, 39, 62-68.
 211. Weisse, C., Berent, A., Todd, K., and Solomon J.A. (2011), "Endovascular treatment and/or evaluation of canine intrahepatic portosystemic shunts: short- and long-term experience in 100 dogs", *Proceedings 21st ECVIM-CA Congress - Seville 2011* 200(Abstract)
 212. Weisse, C., Mondschein, J.I., Itkin, M., Iyob, C. and Solomon, J.A. (2005), "Use of a percutaneous atrial septal occluder device for complete acute occlusion of an intrahepatic shunt in a dog", *J Am Vet Med Assoc*, 227, 249-252.
 213. Weisse, C., Schwartz, K., Stronger, R., Mondschein, J.I. and Solomon, J.A. (2002), "Transjugular coil embolization of an intrahepatic shunt in a cat", *J Am Vet Med Assoc*, 221, 1287-1291.
 214. Weisse, C., Solomon J.A., Berent, A., Todd, K., Cope, C., and Matthew, J. (2006), "Percutaneous transvenous coil embolization (PTCE) of canine intrahepatic portosystemic shunts: experience in 33 dogs.", *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 753(Abstract)
 215. Weisse, C., Solomon, J.A., Holt, D., Nicholson, M. and Cope, C. (2003), "Percutaneous transvenous coil embolization of canine intrahepatic portosystemic shunts: short term results in 14 dogs (abstr)", *Vet Surg*, 32, 499-500.
 216. White, R.N., Burton, C.A. and McEvoy, F.J. (1998), "Surgical treatment of intrahepatic portosystemic shunts in 45 dogs", *Veterinary Record*, 142, 358-365.
 217. White, R.N., Burton, C.A. and McEvoy, F.J. (1998), "Surgical treatment of intrahepatic portosystemic shunts in 45 dogs", *Vet Rec.*, 142, 358-365.
 218. White, R.N., ForstervanHijfte, M.A., Petrie, G., Lamb, C.R. and Hammond, R.A. (1996), "Surgical treatment of intrahepatic portosystemic shunts in six cats", *Veterinary Record*, 139, 314-317.
 219. White, R.N., Macdonald, N.J. and Burton, C.A. (2003), "Use of intraoperative mesenteric portovenography in congenital portosystemic shunt surgery", *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 44, 514-521.

-
220. Whiting,P. and Peterson,S.L.(1993), "Portosystemic Shunts", in *Textbook of Small Animal Surgery*, Slatter,D., Ed.).
221. Wiles,C.E., Schenk,W.G. and Lindenberg,J. (1952), "The experimental production of portal hypertension", *Annals of Surgery*, 136, 811-817.
222. Wilhelmsson,S. and Lins,L.E. (1983), "Whole-blood activated coagulation time for evaluation of heparin activity during hemodialysis: a comparison of administration by single-dose and by infusion", *Clin Nephrol*, 19, 82-86.
223. Wilkerson,R.D., Conran,P.B. and Greene,S.L. (1984), "Activated coagulation time test: a convenient monitor of heparinization for dogs used in cardiovascular research", *Lab Anim Sci*, 34, 62-65.
224. Winkler,J.T., Bohling,M.W., Tillson,D.M., Wright,J.C. and Ballagas,A.J. (2003), "Portosystemic shunts: diagnosis, prognosis, and treatment of 64 cases (1993-2001)", *J Am Anim Hosp Assoc*, 39, 169-185.
225. Wolschrijn,C.F., Mahapokai,W., Rothuizen,J., Meyer,H.P. and van Sluijs,F.J. (2000), "Gauged attenuation of congenital portosystemic shunts: Results in 160 dogs and 15 cats", *Veterinary Quarterly*, 22, 94-98.
226. Woo,Y., Arcos,J., and Lai,D.(1994), "Structural and functional criteria for suspecting chemical compounds of carcinogenic activity:state of the art of predicitive formalism", in *Handbook of carinogen testing*, Milman,H. and Weisburger,E., Eds.).
227. Worley,D.R. and Holt,D.E. (2008), "Clinical outcome of congenital extrahepatic portosystemic shunt attenuation in dogs aged five years and older: 17 cases (1992-2005)", *J Am Vet Med Assoc*, 232, 722-727.
228. Wrigley,R.H. (1983), "Ligation od ductus venosus in a dog, using ultrasonographic guidance", *J Am Vet Med Assoc.*, 183, 1461-1464.
229. Wrigley,R.H. and Konde,L.J. (1987), "Ultrasonographic diagnosis of portacaval shunts in young dogs", *J Am Vet Med Assoc.*, 191, 421-424.
230. Youmans,K.R. and Hunt,G.B. (1998), "Cellophane banding for the gradual attenuation of single extrahepatic portosystemic shunts in eleven dogs", *Aust. Vet.J.*, 76, 531-537.
231. Youmans,K.R. and Hunt,G.B. (1999), "Experimental evaluation of four methods of progressive venous attenuation in dogs", *Vet Surg*, 28, 38-47.
232. Zander,T., Baldi,S., Rabellino,M., Blasco,O., Febles,T., Wisniewska,K. and Maynar,M. (2011), "Successful Occlusion of a Ruptured Aortic Aneurysm Using the Amplatzer Vascular Plug: A Technical Note", *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 34, S136-S141.

Danksagung

Zum Abschluss möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Matthias Schneider für die Möglichkeit, eine Dissertation auf dem Gebiet der Hepatologie anfertigen zu dürfen. Insbesondere bedanke ich mich für die exzellente Betreuung und die nicht enden wollende Geduld bezüglich immer wieder auftretender Fragen im Rahmen dieser Arbeit, ebenso für die umfangreiche veterinärmedizinische Ausbildung und jederzeitige kollegiale und freundschaftliche Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. E.-G. Grünbaum danke ich für die herzliche Aufnahme in die Medizinische und Gerichtliche Veterinärklinik I (heute Klinik für Kleintiere, Innere Medizin und Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität.

Ein großer Dank geht auch an meine damaligen Kolleginnen und Kollegen in der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I, die mich immerzu bei der Betreuung meiner Patienten unterstützt haben und mir freundschaftlich zur Seite standen.

Insbesondere meinen Eltern, aber auch meinen Schwiegereltern und Freunden möchte ich danken, da sie mich die ganze lange Zeit über motiviert und unterstützt haben.

Abschließend gilt in besonderem Maße mein Dank meinen Kindern und meinem Mann, die durch ihre Geduld und Nachsicht wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFBENGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5915-6



Cover photos: © zothien (back); © biglama - Fotolia.com (front)